

**Trypanocide Diamidine
des 2-Phenyl-benzo [b] furans und Derivate**

von
Gerhard Bergen
aus
Soldau/Ostpr.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546221_0034

**Trypanocide Diamidine
des 2-Phenyl-benzo [b] furans und Derivate**

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades



vorgelegt

von

Gerhard Bergen

aus

Soldau/Ostpr.

1968

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg.



Tag der mündlichen Prüfung : 24. Juli 1968.

Dekan : Universitätsprofessor Dr. W. H a u p t

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. O. D a n n

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1965 bis
Mai 1968 im Institut für Angewandte Chemie der Universität
Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n,
danke ich sehr herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, sein
stets förderndes Interesse an ihrem Fortgang und für viele wert-
volle Ratschläge bei ihrer Durchführung.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Zusammenfassung	1
-----------------------	---

Theoretischer Teil

I.	Trypanocide kationische Arzneimittel	3
II.	Über Konstitution und trypanocide Wirksamkeit bei Diamidin-Verbindungen	6
III.	Diamidine des 2-Phenyl-benzo [b] furans	8
IV.	Fluoreszierende und nicht fluoreszierende Diamidine des Benzo [b] furans verschiedener Größe	12
V.	Umsetzungen mit 5-Amino- und 5-Cyano- sowie 5-Amidino-2-(4'-amino-phenyl)-benzo [b] furan	24

Experimenteller Teil

A)	Diamidine des 2-Phenyl-benzo [b] furans	
1)	5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan	
	(4-Brom-2-formyl-phenyl)-(4-nitro-benzyl)-äther (Ia) ..	33
	5-Brom-2-(4'-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (IIa)	33
	5-Brom-2-(4'-amino-phenyl)-benzo [b] furan (IIb)	34
	5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-benzo [b] furan (IIc)	36
	5-Cyano-2-(4'-cyano-phenyl)-benzo [b] furan (IId)	37
	5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan- dihydrochlorid (IIe)	38
	Dilactat von 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan	40
	Diisäthionat von 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)- benzo [b] furan	41

2)	<u>6-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan</u>	
	(5-Brom-2-formyl-phenyl)-(4-nitro-benzyl)-äther (III)	42
	6-Brom-2-(4'-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (IVa)	42
	6-Brom-2-(4'-amino-phenyl)-benzo [b] furan (IVb)	43
	6-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-benzo [b] furan (IVc)	44
	6-Cyano-2-(4'-cyano-phenyl)-benzo [b] furan (IVd)	46
	6-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan- dihydrochlorid (IVe)	47
3)	<u>3-Methyl-5-amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan</u>	
	(4-Brom-2-acetyl-phenyl)-(4-nitro-benzyl)-äther (Ib)	48
	5-Brom-3-methyl-2-(4'-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (Va) .	48
	5-Brom-3-methyl-2-(4'-amino-phenyl)-benzo [b] furan (Vb) .	49
	5-Brom-3-methyl-2-(4'-brom-phenyl)-benzo [b] furan (Vc) .	50
	3-Methyl-5-cyano-2-(4'-cyano-phenyl)-benzo [b] furan (Vd) .	51
	3-Methyl-5-amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid (Ve)	51
B)	<u>Diamidine von Derivaten des Benzo [b] furans verschiedener Größe</u>	
1)	<u>5-Amidino-2-(4'-amidino-benzoyl)-benzo [b] furan</u>	
	5-Brom-2-(4'-brom-benzoyl)-benzo [b] furan (VIa)	53
	5-Cyano-2-(4'-cyano-benzoyl)-benzo [b] furan (VIIa)	53
	5-Amidino-2-(4'-amidino-benzoyl)-benzo [b] furan- dihydrochlorid (VIIb)	54
2)	<u>Diamidine des 2-Benzyl-benzo [b] furans</u>	
	5-Brom-2-(4'-brom-benzyl)-benzo [b] furan (VIIIa)	55
	5-Cyano-2-(4'-cyano-benzyl)-benzo [b] furan (IXa)	56
	5-Amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-benzo [b] furan- dihydrochlorid (IXb)	57

5-Brom-3-methyl-2-(4'-brom-benzoyl)-benzo [b] furan (VIb)	58
5-Brom-3-methyl-2-(4'-brom-benzyl)-benzo [b] furan (VIIIb)	58
3-Methyl-5-cyano-2-(4'-cyano-benzyl)-benzo [b] furan (IXc)	59
3-Methyl-5-amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-benzo [b] furan- dihydrochlorid (IXd)	60
3) <u>Bis- [5-amidino-benzo [b] furanyl-(2)] -methan</u>	
Bis- [5-brom-benzo [b] furanyl-(2)] -keton (X)	61
Bis- [5-brom-benzo [b] furanyl-(2)] -methan (XI)	62
Bis- [5-cyano-benzo [b] furanyl-(2)] -methan (XII)	63
Bis- [5-amidino-benzo [b] furanyl-(2)] -methan- dihydrochlorid (XIII)	64
4) <u>Diamidine des mit Benzol oder Benzo [b] furan über Äthylen- oder Äthanbrücken verknüpften Benzo [b] furans</u>	
5-Brom-2-carboxy-benzo [b] furan (XIV)	65
5-Brom-2-hydroxymethyl-benzo [b] furan (XV)	66
5-Brom-2-chlormethyl-benzo [b] furan (XVI)	67
[5-Brom-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -triphenyl- phosphoniumchlorid (XVII)	68
trans-1- [5'-Brom-benzo [b] furanyl-(2')] -2-(4'-brom- phenyl)-äthylen (XVIIIa)	68
trans-1- [5'-Cyano-benzo [b] furanyl-(2')] -2-(4'-cyano- phenyl)-äthylen (XVIIIc)	69
trans-1- [5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -2-(4'-ami- dino-phenyl)-äthylen-dihydrochlorid (XVIIIe)	70
trans-1- [5'-Brom-benzo [b] furanyl-(2')] -2-methyl-2- (4'-brom-phenyl)-äthylen (XVIIIb)	71
trans-1- [5'-Cyano-benzo [b] furanyl-(2')] -2-methyl-2- (4'-cyano-phenyl)-äthylen (XVIIId)	72
trans-1- [5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -2-methyl-2- (4'-amidino-phenyl)-äthylen-dihydrochlorid (XVIII f)	73
5-Brom-2-formyl-benzo [b] furan (XIXa)	74

trans-1, 2-Bis- [5'-brom-benzo [b] furanyl-(2')] - äthylen (XXa)	75
trans-1, 2-Bis- [5'-cyano-benzo [b] furanyl-(2')] - äthylen (XXc)	75
trans-1, 2-Bis- [5'-amidino-benzo [b] furanyl-(2')] - äthylen-dihydrochlorid (XXe)	76
trans-1-Methyl-1, 2-bis- [5'-brom-benzo [b] furanyl-(2')] - äthylen (XXb)	77
trans-1-Methyl-1, 2-bis- [5'-cyano-benzo [b] furanyl-(2')] - äthylen (XXd)	78
trans-1-Methyl-1, 2-bis- [5'-amidino-benzo [b] furanyl- (2')] -äthylen-dihydrochlorid (XXf)	79
1- [5'-Cyano-benzo [b] furanyl-(2')] -2-(4'-cyano-phenyl)- äthan (XXIa)	80
1- [5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -2-(4'-amidino- phenyl)-äthan-dihydrochlorid (XXIc)	81
1- [5'-Cyano-benzo [b] furanyl-(2')] -2-methyl-2- (4'-cyano-phenyl)-äthan (XXIb)	82
1- [5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -2-methyl-2- (4'-amidino-phenyl)-äthan-dihydrochlorid (XXId)	83
1, 2-Bis- [5'-cyano-benzo [b] furanyl-(2')] -äthan (XXIIa) ..	85
1, 2-Bis- [5'-amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -äthan- dihydrochlorid (XXIIc)	86
1-Methyl-1, 2-bis- [5'-cyano-benzo [b] furanyl-(2')] - äthan (XXIIb)	87
1-Methyl-1, 2-bis- [5'-amidino-benzo [b] furanyl-(2')] - äthan-dihydrochlorid (XXIId)	88
5) <u>Diamidine des [Benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(phenyl)- äthers, des entsprechenden Thioäthers und dessen Dioxid</u> [5-Brom-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(4-cyano-phenyl)- äther (XXIIIa)	89

[5-Cyano-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(4-cyano-phenyl)- äther (XXIIIc)	90
[5-Amidino-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(4-amidino- phenyl)-äther-dihydrochlorid (XXIII f)	91
[5-Brom-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(4-brom-phenyl)- sulfid (XXIIIb)	92
[5-Cyano-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(4-cyano-phenyl)- sulfid (XXIIId)	93
[5-Amidino-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(4-amidino- phenyl)-sulfid-dihydrochlorid (XXIIIg)	94
[5-Cyano-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(4-cyano-phenyl)- sulfon (XXIIIe)	95
[5-Amidino-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(4-amidino- phenyl)-sulfon-dihydrochlorid (XXIIIh)	96

C) Umsetzungen von Derivaten des 2-(4'-Amino-phenyl)-
benzo [b] furans

5-Cyano-2-(4'-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (XXIV)	97
5-Cyano-2-(4'-amino-phenyl)-benzo [b] furan (XXVa)	98
5-Cyano-2- [4'-(2''-amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6''))-amino- phenyl] -benzo [b] furan-hydrochlorid (XXVb)	100
5-Cyano-2- [4'-(2''-amino-3'', 4''-dimethyl-pyrimidylum- (6''))-amino-phenyl] -benzo [b] furan-jodid (XXVc, X = J)..	101
5-Amidino-2-(4'-amino-phenyl)-benzo [b] furan-dihydro- chlorid (XXVIa-hydrochlorid)	101
5-Amidino-2- [4'-(2''-amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6''))- amino-phenyl] -benzo [b] furan-dihydrochlorid (XXVIb).....	103
5-Amidino-2- [4'-(2''-amino-3'', 4''-dimethyl-pyrimidylum- (6''))-amino-phenyl] -benzo [b] furan-chlorid-hydrochlorid (XXVIc, X = Cl)	104

5-Amidino-2- [4'-(4''-amidino-phenyl-diazo-amino)- phenyl] -benzo [b] furan-dihydrochlorid (XXVIId)	105
1, 3-Bis-(4'-amidino-phenyl)-triazene-dihydrochlorid	107
4-Amino-benzamidin-dihydrochlorid	109
5-Nitro-2-(4'-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (XXVII)	111
5- [(2''-Amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6''))-amino] -2- [4'-(2''-amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6''))-amino-phenyl] - benzo [b] furan-dihydrochlorid (XXVIIIb)	111
5- [(2''-Amino-3'', 4''-dimethyl-pyrimidylium-(6''))-amino] - 2- [4'-(2''-amino-3'', 4''-dimethyl-pyrimidylium-(6''))- amino-phenyl] -benzo [b] furan-dijodid (XXVIII c , X = J)	113
XXVIII c - dichlorid (X = Cl)	113
Literaturverzeichnis	115
Lebenslauf	

Zusammenfassung

Ausgehend von 5-Brom-salicylaldehyd und 4-Nitro-benzyl-chlorid wurde auf dem Wege über (4-Brom-2-formyl-phenyl)-(4-nitro-benzyl)-äther $\longrightarrow$ 5-Brom-2-(4'-nitro-phenyl)-benzo [b] furan $\longrightarrow$ 5-Brom-2-(4'-amino-phenyl)-benzo [b] furan $\longrightarrow$ 5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-benzo [b] furan $\longrightarrow$ 5-Cyano-2-(4'-cyano-phenyl)-benzo [b] furan nach bekannten Methoden das 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid dargestellt, welches sich durch hervorragende, trypanocide Wirksamkeit gegen menschenpathogene Trypanosomen im Mäuseversuch auszeichnet. Daraufhin wurden bei diesem Molekül Beziehungen zwischen Struktur und Wirksamkeit weiter untersucht durch Herstellung ähnlicher Verbindungen.

Auf prinzipiell gleichartige Weise erfolgte die Darstellung von 6-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid, 3-Methyl-5-amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid, 5-Amidino-2-(4'-amidino-benzoyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid, 5-Amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid, 3-Methyl-5-amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid und Bis-[5-amidino-benzo [b] furanyl-(2)]-methan-dihydrochlorid.

Mit Hilfe der W i t t i g - Reaktion waren die folgenden Diamidine zugänglich : trans-1-[5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')]-2-(4'-amidino-phenyl)-äthylen-dihydrochlorid, trans-1-[5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')]-2-methyl-2-(4'-amidino-phenyl)-äthylen-dihydrochlorid, trans-1, 2-Bis-[5'-amidino-benzo [b] furanyl-(2')]-äthylen-dihydrochlorid und trans-1-Methyl-1, 2-bis-[5'-amidino-benzo [b] furanyl-(2')]-äthylen-dihydrochlorid.

Die zugehörigen, an der zentralen Äthylen-Doppelbindung hydrierten Diamidine wurden ebenfalls dargestellt.

Mit den Diamidinen [5-Amidino-benzo [b] furanyl-(2)-methyl]-(4-amidino-phenyl)-äther-dihydrochlorid, [5-Amidino-benzo [b] furanyl-(2)-methyl]-(4-amidino-phenyl)-sulfid-dihydrochlorid und [5-Amidino-benzo [b] furanyl-(2)-methyl]-(4-amidino-phenyl)-sulfon-dihydrochlorid wurde die literaturbekannte Frage einer isosteren Austauschbarkeit von -O-, -S- und -SO₂- erneut angeschnitten.

Unter Verwendung von 2-Amino-4-chlor-1,6-dimethyl-pyrimidinium-jodid wurden 5-Amidino-2-[4'-(2''-amino-3'',4''-dimethyl-pyrimidylum-(6''))-amino-phenyl]-benzo [b] furan-chlorid-hydrochlorid und 5-[2''-Amino-3'',4''-dimethyl-pyrimidylum-(6''))-amino]-2-[4'-(2''-amino-3'',4''-dimethyl-pyrimidylum-(6''))-amino-phenyl]-benzo [b] furan-dichlorid hergestellt.

Schließlich gelang die Diazotierung von 5-Amidino-2-(4'-amino-phenyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid und die anschließende Kupplung mit 4-Amino-benzamidin-dihydrochlorid zu 5-Amidino-2-[4'-(4''-amidino-phenyl-diazo-amino)-phenyl]-benzo [b] furan-dihydrochlorid.

THEORETISCHER TEIL

Trypanocide kationische Arzneimittel

Im Jahre 1911 erkannte K. S c h e r n ¹⁾ im kaiserlichen Gesundheitsamt zu Berlin, daß Trypanosomen gegen Glukosemangel eine auffallende Empfindlichkeit aufweisen. Diese wichtige Feststellung veranlaßte 1935-6 fast gleichzeitig K. S c h e r n ²⁾ und N. v. J a n c s o und H. v. J a n c s o ³⁾ das blutzuckersenkende Arzneimittel Synthalin^R auf seine Wirkung bei der Trypanosomeninfektion der Maus zu prüfen. Dabei wurde eine trypanocide Wirkung des Synthalin^R, 1,10-Di-guanidino-decan-dihydrochlorid beobachtet. K. S c h e r n ²⁾ vertrat bereits die Ansicht, daß Synthalin^R neben der indirekten, blutzuckersenkenden, "glykopriiven" Wirkung noch eine spezifisch toxische Wirksamkeit auf Trypanosomen entfalten sollte, da dem stark blutzuckersenkenden Insulin jede trypanozide Wirksamkeit abging. Diese direkte Wirkung des Synthalin^R auf Trypanosomen wurde von E.M. L o u r i e und W. Y o r k e ⁵⁻⁸⁾ in der Liverpool School of Tropical Medicine durch in vitro-Versuche bewiesen. Bald darauf zeigten H. K i n g, E.M. L o u r i e und W. Y o r k e ⁵⁻⁸⁾, daß symmetrische α, ω -Diamidino-alkane wirksamer waren als entsprechende Diguandino-derivate, wobei sich 1,11-Diamidino-undekan-dihydrochlorid sich als die wirksamste aliphatische Verbindung erwies.

Die Erkenntnis, daß Diamidine eine neue trypanocide Substanzklasse neben dem anionischen Germanin^R und dem arsenhaltigen Tryparsamid^R darstellen ⁵⁻⁸⁾, führte in der Folgezeit zu einer intensiven Suche nach wirksameren Verbindungen. Es wurde die Erkenntnis gewonnen, daß Diamidine, welche die Amidinogruppen an zwei verschiedenen Benzolringen tragen, besonders wirksam waren. Von der großen

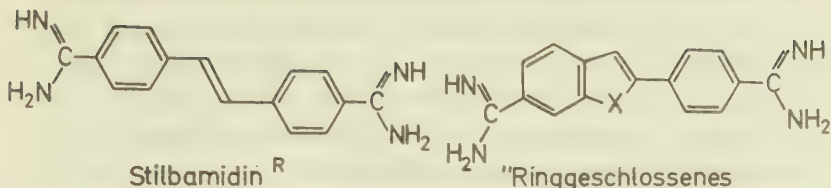
Zahl aromatischer Diamidine ⁵⁻⁹⁾, welche in der Folgezeit bei der Firma May & Baker Ltd., Dagenham, England, synthetisiert wurden, kam als erstes Arzneimittel das 1939 ¹⁰⁾ beschriebene Stilbamidin ^R, trans-4,4'-Diamidino-stilben (Formelbild I), in den Handel. Dieses wurde von derselben Firma bald durch das weniger toxische, 1942 beschriebene ¹¹⁾ Pentamidin ^R, 1,5-Bis-(4-amidino-phenoxy)-pentan (Formelbild I), ersetzt, das bis heute zur Therapie und Prophylaxe gegen die menschliche Infektion mit Trypanosoma gambiense in Westafrika verwendet wird. Pentamidin ^R besitzt keine brauchbare Wirksamkeit gegen das rinderpathogene Trypanosoma congolense, dessen Infektion in Afrika große wirtschaftliche und ernährungsmäßige Schäden verursacht.

Erst mit dem von H. J e n s c h ¹²⁾ in den Farbwerken Hoechst hergestellten und 1955 beschriebenen ¹³⁾ Arzneimittel Berenil ^R, 1,3-Bis-(4-amidino-phenyl)-triazen (Formelbild I), welches sich bei der Therapie von Rinderinfektionen mit T. congolense sowie T. vivax und Babesien sehr bewährt hat, ist gezeigt worden, daß aromatische Diamidine mit entsprechender "Brücke" zwischen den beiden Benzolringen sowohl gegen tierpathogene als auch gegen menschenpathogene Trypanosomen hochwirksam sein können.

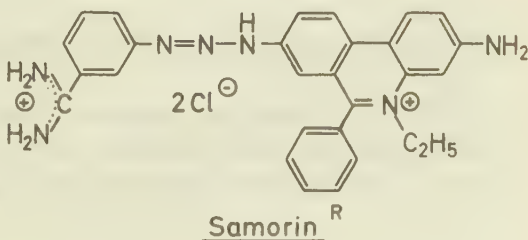
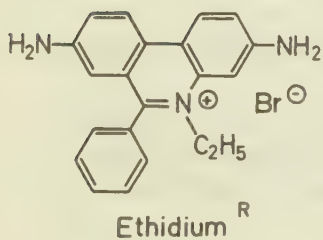
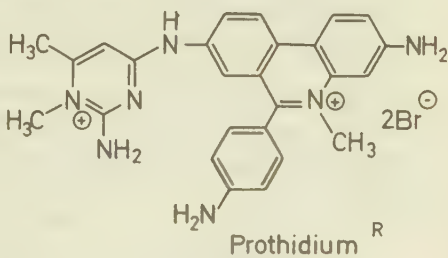
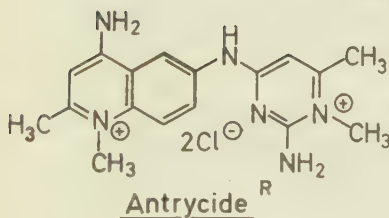
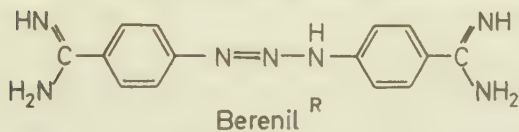
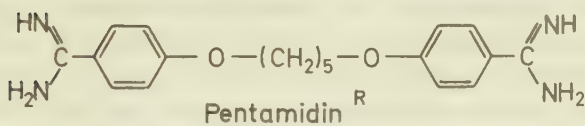
Bis zur Entdeckung des Berenil ^R ^{12, 13)} galt die Klasse der in England von C. H. B r o w n i n g und Mitarbeitern ⁵⁻⁸⁾ zuerst so intensiv bearbeiteten 6-Phenyl-phenanthridinium-Verbindungen als besonders ausgezeichnet durch eine Wirksamkeit gegen T. congolense. Eine wichtige Entwicklung dieser Klasse stellte das bei der englischen Firma B o o t s, Nottingham, synthetisierte und 1952 beschriebene ¹⁴⁾ Handelspräparat Ethidium ^R, 3,8-Diamino-5-äthyl-6-phenyl-phenanthridinium-bromid dar (Formelbild I).

Das Ringsystem des Phenanthridins, welches als 3,4-Benzo-chinolin angesehen werden kann, hat dieselben Bauelemente wie das

Formelbild I



"Ringgeschlossenes
trans-4,4'-Diamidino- α -
methyl-stilben", X=CH₂



Acridin, 2,3-Benzo-chinolin. Sowohl von Acridin-Verbindungen als auch von Chinolin-Verbindungen sind trypanocide Vertreter bekannt geworden ⁵⁻⁸⁾. Vornehmlich 4,6-Diamino-2-methyl-chinolin-Verbindungen haben sich als aussichtsreich erwiesen. Von diesen stellt das englische Handelspräparat Antrycide ^R der Imperial Chemical Industries ^{15, 16)}, das 4-Amino-6-[2'-amino-3',4'-dimethyl-pyrimidylum-(6')-amino]-1,2-dimethyl-chinolinium-dichlorid, eine besonders wirksame Kombination mit einem stark basischen 2-Amino-1,6-dimethyl-pyrimidinium-Ring dar (Formelbild I). Dessen Kombination mit einer 6-Phenyl-phenanthridinium-Verbindung hat zu dem englischen Handelspräparat Prothidium ^R der Fa. Boots, dem 3-Amino-8-[2'-amino-3',4'-dimethyl-pyrimidylum-(6')-amino]-6-(4'-amino-phenyl)-5-methyl-phenanthridinium-dibromid, geführt ¹⁷⁾ (Formelbild I).

Schließlich hat die Kombination des Ethidium ^R mit dem Berenil ^R in der englischen Firma May & Baker zu dem gegen T. congolense derzeit höchst wirksamen Handelspräparat Samorin ^R, 8-(3'-Amidino-phenyl-diazo-amino)-3-amino-5-äthyl-6-phenyl-phenanthridinium-chlorid-hydrochlorid, geführt ^{18, 19)} (Formelbild I).

Sowohl Samorin ^R als auch Prothidium ^R und Antrycide ^R besitzen im Gegensatz zu Berenil ^R auch eine länger anhaltende prophylaktische Wirkung, welche das Auftreten von Resistenz verursacht.

Über Konstitution und trypanocide Wirksamkeit bei Diamidin-Verbindungen

Bei der intensiven Beschäftigung mit dem ersten Handelspräparat der Diamidin-Reihe, dem trans-4,4'-Diamidino-stilben, wurde festgestellt ⁵⁾, daß diese gut fluoreszierende Verbindung sich photochemisch

rasch verändert, wobei neben Dimerisierung auch eine Umlagerung zum cis-4,4'-Diamidino-stilben beobachtet wurde. Diese cis-Verbindung wurde dargestellt und als unwirksam befunden²⁰⁾. Deshalb äußerte A. J. Henry²¹⁾ 1943 die Idee, daß ein 6-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-inden, welches als ringgeschlossenes 4,4'-Diamidino- α -methyl-stilben mit "eingefrorener", erzwungener trans-Stellung aufzufassen ist, alle trypanociden Vorzüge des nicht ringgeschlossenen Moleküls besitzen könnte, ohne den Nachteil der photochemischen Inaktivierung durch trans $\longrightarrow$ cis-Umlagerung. Diese Idee von A. J. Henry²¹⁾, eines halbseitigen Ringschlusses von Stilbamidin^R ist in der Literatur nicht weiter verfolgt worden. Vielleicht haben J. D. Bower, F. F. Stephens und D. G. Wiberley²²⁾ an diese Vorstellung angeknüpft, als sie Diamidine von 2-Phenyl-benzo [b] oxazol, 2-Phenyl-benzo [b] thiazol und 2-Phenyl-benzo [b] imidazol darstellten, welche unter sich und dem 2-Phenyl-inden sehr ähnlich in der Größe sind. Unter den beschriebenen Verbindungen zeichneten sich 5 (bzw. 6)-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] imidazol durch eine beträchtliche Wirksamkeit sowohl gegen menschenpathogene Trypanosomen, als auch gegen *T. congolense* aus.

Die letztgenannte Wirksamkeit geht dem Stilbamidin^R, trans-4,4'-Diamidino-stilben, weitgehend ab; sie findet sich etwas stärker angedeutet im trans-4,4'-Diamidino- α -methyl-stilben²³⁾ und bei zweifacher Methyl-Substitution an der Äthylen-Brücke noch stärker angedeutet²⁴⁾ im trans-4,4'-Diamidino- α , β -dimethyl-stilben²³⁾.

Als erstes Beispiel für einen halbseitigen Ringschluß des Stilbamidins^R wurde von O. Dann und E. Hieke²⁵⁾ der Ringschluß über eine Schwefelbrücke im 6-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] thiophen verwirklicht. Die ausgezeichnete trypanocide Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Verbindung hat angeregt, den Einfluß der Stellung der beiden Amidino-Gruppen und den Einfluß der Oxydation der Schwefelbrücke zur Sulfonbrücke zu studieren. Durch die

Dissertationsarbeiten von H. Hahn²⁶⁾ und H.H. Misere²⁷⁾ am hiesigen Institut ist gezeigt worden, daß am Ringsystem des 2-Phenyl-benzo [b] thiophen eine 4',6- oder 4',5-Stellung der beiden Amidino-Gruppen eine optimale trypanocide Wirksamkeit mit etwas verschiedenen Wirkungsspektren bedingen. Eine Oxydation der Schwefelbrücke zum Sulfon ist ebenso abträglich für die Wirksamkeit wie eine Verlagerung der 4'-Amidino-Gruppe in die 3'-Stellung.

Diamidine des 2-Phenyl-benzo [b] furans

In den Arbeiten von J.N. Ashley und Mitarb.¹¹⁾ bei der Firma May & Baker wurde festgestellt, daß der Ersatz von Sauerstoff durch Schwefel im 4,4'-Diamidino-diphenyl-äther bzw. im 4,4'-Diamidino-dibenzyl -äther einen fast völligen Wirkungsverlust verursachte. Desgleichen hat Pentamidin^R ganz offenbar bessere Eigenschaften als das in der Patentliteratur²⁸⁾ einmal erwähnte 1,5-Bis-(4'-amidino-phenyl -mercapto)-pentan. Deshalb wurde in der vorliegenden Dissertation untersucht, inwieweit der isostere und isoelektro-nische Ersatz des Schwefels im 6 (bzw. 5) -Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] thiophen durch Sauerstoff die trypanociden Eigenschaften beeinflusst.

Die Herstellung der Diamidino-Verbindungen erfolgte in der vorliegenden Untersuchung ausnahmslos nach Pinner²⁹⁾ aus den entsprechenden Dicyano-Verbindungen über die Stufe der Diminoäther-dihydrochloride, wobei die Vollständigkeit der Umsetzung im IR-Spektrum³⁰⁾ am Fehlen der Nitril-Bande bei 2240 cm^{-1} kontrolliert werden konnte. Die nicht charakterisierten Diminoäther-dihydrochloride setzten sich mit absolutem, ammoniakgesättigtem Alkohol zu den Diamidinen um.

Die Dinitrile ihrerseits wurden ohne Ausnahme durch den bekannten Austausch von Brom gegen die Cyano-Gruppe am Benzolring mittels Kupfer (I)-cyanid in siedendem Chinolin^{31, 32)} oder Dimethylformamid^{32a)} gewonnen, wobei eine Abwesenheit von Luftsauerstoff die Resultate entscheidend verbesserte.

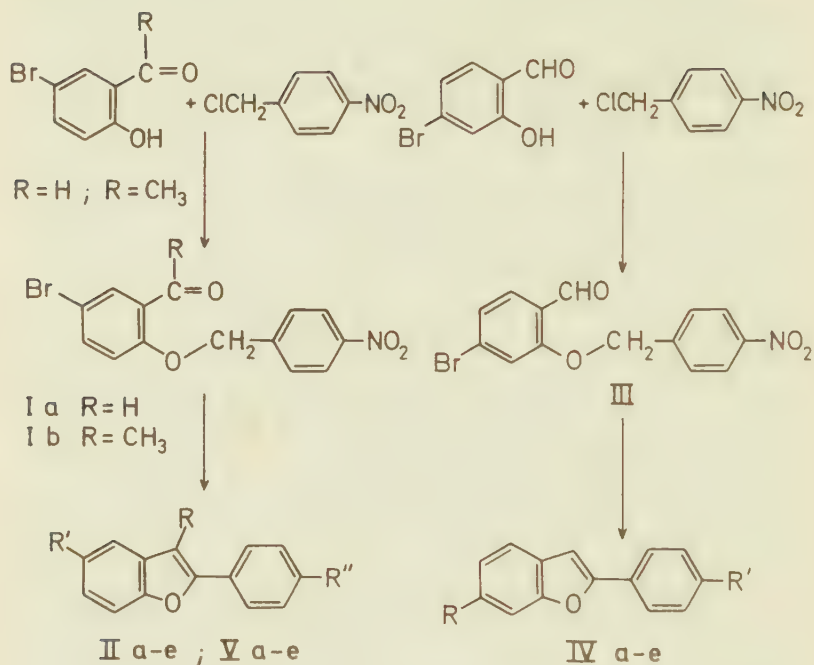
Schema 1

Zur Herstellung des zuerst angesteuerten 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid (IIe) war demnach das noch unbekannte 5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-benzo [b] furan (IIc) Voraussetzung. Für seine Darstellung wurde 5-Brom-2-(4'-nitro-phenyl)-benzo [b] furan³³⁾ (IIa) mit Zinn (II)-chlorid und konz. Salzsäure in Eisessig zum Amin (IIb) reduziert, wobei sich eine Zerlegung des Hexachlorostannates mit Natriumsulfid in ammoniakalischer Lösung bewährte. Das Amin IIb ließ sich durch eine Sandmeyer-Reaktion nach Diazotierung mit Nitrosylschwefelsäure³⁴⁾ mit Kupfer (I)-bromid in 48-prozentiger Bromwasserstoffsäure³⁵⁾ glatt in das Dibromid IIc überführen.

Von den zahlreichen Möglichkeiten zur Synthese von Benzo [b] furan-Verbindungen durch alkalischen³⁶⁻³⁸⁾ oder sauren^{39-42, 26)} Ringschluß ist in der vorliegenden Untersuchung stets auf den Ringschluß durch alkalische Kondensation einer aktiven CH-aciden Aryl-O-CH₂-Methylengruppe mit einer passend benachbarten Aryl-CO-Funktion zurückgegriffen worden.

Für das eingangs benötigte, bekannte 5-Brom-2-(4'-nitro-phenyl)-benzo [b] furan³³⁾ (IIa) dienten nach diesem Aufbauprinzip der sehr leicht zugängliche 5-Brom-salicylaldehyd und das käufliche 4-Nitrobenzylchlorid als Ausgangsmaterial. Die für analoge Umsetzungen in der Literatur^{37, 38)} beschriebene "Eintopfreaktion" in Methanol oder Aceton mit Kaliumkarbonat bewährte sich in meinen Versuchen weniger als die zweistufige Reaktion³⁶⁾, bei der zunächst in alkoholischer

Schema 1

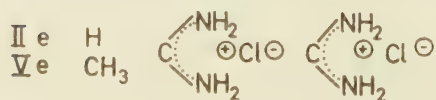


	R	R'	R''
II a	H		
V a	CH ₃	Br	NO ₂

II b	H		
V b	CH ₃	Br	NH ₂

II c	H		
V c	CH ₃	Br	Br

II d	H		
V d	CH ₃	CN	CN



	R	R'
IV a	Br	NO ₂

IV b	Br	NH ₂
------	----	-----------------

IV c	Br	
------	----	--

IV d	CN
------	----



Natronlauge mit einer Ausbeute von 70 % d.Th. zu Ia veräthert wurde, worauf sich der Ringschluß in Dimethylformamid mit katalytischen Mengen Natriummethylat mit Ausbeuten von 90 % d.Th. anschloß. Dieser Ringschluß in Dimethylformamid dürfte dem älteren Verfahren in Methanol, das bei der Darstellung von IVa und von Va noch angewandt wurde, allgemein überlegen sein.

Bei der orientierenden Prüfung ⁺⁾ der sehr stark fluoreszierenden Diamidine IIe, IVe und Ve an der Maus gegen *T. gambiense*, *T. rhodesiense* und *T. congolense* mit subkutaner Applikation stellte sich heraus, daß die 4',5-Diamidino-Verbindung IIe der 4',6-Diamidino-Verbindung IVe eindeutig und stark überlegen ist. Die Methylgruppe in Ve ist keinesfalls abträglich für die Wirksamkeit und Verträglichkeit und im Vergleich zum nichtmethylierten IIe scheint eine stärker angedeutete Wirksamkeit gegen *T. congolense* vorhanden zu sein, wie es in Hinblick auf den Unterschied zwischen *trans*-4,4'-Diamidino-stilben und *trans*-4,4'-Diamidino- α -methyl-stilben erwartet werden durfte. ⁵⁾ Gegenüber der Schwefelbrücke im 6-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] thiophen brachte die Sauerstoffbrücke im 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid (IIe) keine Verbesserung der Wirksamkeit mehr. Jedoch führte die erhebliche, größere Wasserlöslichkeit von IIe zu der Möglichkeit einer Heilung von infizierten Mäusen durch perorale Verabreichung von IIe.

+) Herrn Dr. H. Goeth i. Hse. Dr. Karl Thomae G.m.b.H., Biberach/Riß, danke ich sehr herzlich für die Durchführung der Testversuche.

Fluoreszierende und nicht fluoreszierende Diamidine des Benzo [b] furans verschiedener Größe

Die kräftige Fluoreszenz des trypanociden 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan birgt a priori die Gefahr einer Photosensibilisierung in sich, welche bei fluoreszierenden, trypanociden Phenanthridinium-Verbindungen beschrieben worden ist ⁶⁾. Deshalb wurde in der vorliegenden Untersuchung angestrebt, nicht fluoreszierende Diamidine von ähnlichem Bau wie IIe darzustellen unter Beachtung der bei der Entwicklung des Pentamidins mit isosteren Gruppen gemachten Erfahrungen ^{11, 28)}. Dabei ist man der Frage des maximalen Abstandes der beiden flankierenden Amidino-Gruppen durch Ausmessung von Dreiding-Modellen besonders nachgegangen. Die in der Tabelle I angegebenen Werte wurden zwischen den zentralen C-Atomen der Amidino-Gruppen an Dreiding-Stereomodellen der Firma W. B Ü C H I, Flawil, Schweiz, gemessen. Der Abstand der beiden Amidino-Gruppen im Berenil ^R und in XXVIId wurde unter der Annahme linearer Anordnung ⁴³⁾ der Triazenbrücke und Schätzung deren Länge von C zu C-Atom auf 5 Å ⁴⁴⁾ ermittelt.

In der Reihenfolge der Tabelle I rangieren die maximalen Entfernungen zwischen den beiden kationischen Zentren für die hochtrypanociden Diamidine zwischen 11,7 Å für IIe und 17,4 Å für Pentamidin ^R, bei welchem die Entfernung nicht fixiert ist, da sie durch Faltung der zentralen Pentamethylen-Kette leicht verkürzt werden kann.

Von den nachstehend näher beschriebenen, selbst dargestellten, neuen Diamidinen geht nur die Verbindung XXVIId mit einem festen Abstand von 19,2 Å über den Wert von 17,4 Å hinaus.

Tabelle I

Maximale Entfernungen zwischen den beiden Kationischen Zentren von trypanociden Diamidinen in Å (A)

Trypanocide Wirksamkeit (B)

Langwellige Fluoreszenz (C)

Ziff.	Molekülgerüst	A	B	C	Ziff.	Molekülgerüst	A	B	C
		7,0	-	-			13,6	+++	-
		9,2	+	-	XXIII f		13,7		-
		9,3	-	-	XIII		13,8		-
		9,6	-	-			14,0	++	-
III e, R=H		11,7	+++	+	XVIII e, R=H		14,0	++	+
Ve, R=CH ₃					XVIII f, R=CH ₃				
IX b, R=H		11,8	++	-	XXI c, R=H		14,0		-
IX d, R=CH ₃					XXI d, R=CH ₃				
		11,9	+++	-	XXIII g, X=S		14,1		-
					XXIII h, X=SO ₂				
IV e		11,9	+	+		$-(CH_2)_{11}-$	15,0	+	-
VII b		12,0	+	-			15,1	+++	-
		12,1	-	-	XX e, R=H		15,9		+
					XX f, R=CH ₃				
		12,1	++	-	XXII c, R=H		15,9		-
					XXII d, R=CH ₃				
		12,2	+++	+			17,4	+++	-
		12,4	+	-	XXVI d		19,2		-

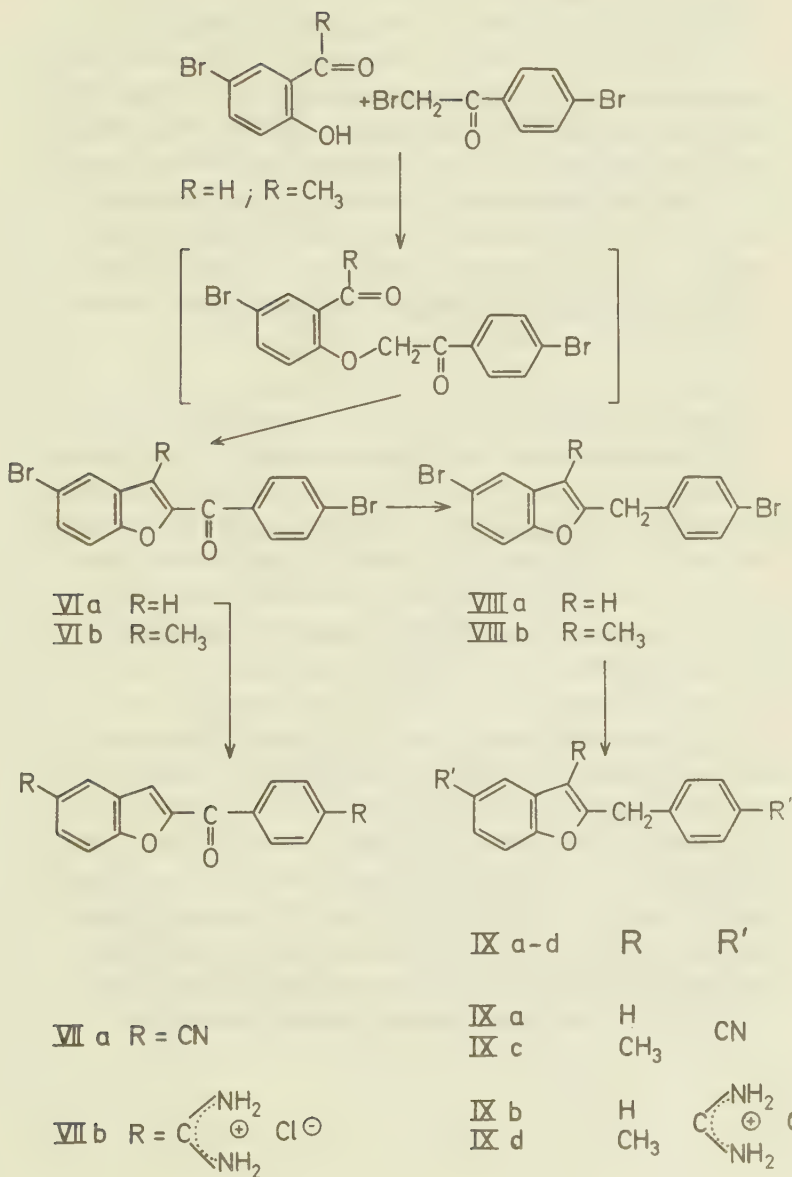
Die Untersuchungen von J. N. Ashley und Mitarb.¹¹⁾ hatten gezeigt, daß 1,2-Bis-(4'-amidino-phenyl)-äthan sehr gute trypanocide Eigenschaften aufwies, und der Ersatz einer CH₂-Gruppe durch eine Carbonyl-Gruppe zum (4-Amidino-benzyl)-(4-amidino-phenyl)-keton mit einem weitgehenden Wirkungsverlust verknüpft war; das 4,4'-Diamidino-benzophenon erwies sich als völlig wirkungslos.

Schema 2

Es bestand daher das Interesse, einerseits durch Einfügung einer Carbonyl-Gruppe in IIe zum nicht fluoreszierenden 5-Amidino-2-(4'-amidino-benzoyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid (VIIb), deren Abträglichkeit auf die trypanocide Wirksamkeit von IIe bestätigt zu sehen, andererseits durch Einfügung einer CH₂-Gruppe in IIe und Ve zum 5-Amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid (IXb) und 3-Methyl-5-amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid (IXd) zwei nicht fluoreszierende Diamidine darzustellen, welche im Abstand ihrer beiden Amidino-Gruppen mit 11,8 Å dem Abstand der basischen Zentren im hochwirksamen 1,2-Bis-(4'-amidino-phenyl)-äthan mit 11,9 Å praktisch gleichen (Tabelle I).

Schlüsselverbindung zur Herstellung von VIIb und IXb war das bekannte 5-Brom-2-(4'-brom-benzoyl)-benzo [b] furan⁴⁵⁾ (VIa), das man im Falle der Gewinnung von VIIb zu 5-Cyano-2-(4'-cyano-phenyl)-benzo [b] furan (VIIa) weiterverarbeitete. Bei der Synthese von IXb sollte VIa zu 5-Brom-2-(4'-brom-benzyl)-benzo [b] furan (VIIIa) reduziert werden. Das von M. Bisagni, Ng. Buu-Hoi und R. Royer⁴⁶⁾ angegebene Verfahren zur Reduktion von 2-Benzoyl-benzo [b] furan zu 2-Benzyl-benzo [b] furan nach Huang-Minlon⁴⁷⁾ konnte auf die entsprechende, hier dibromsubstituierte Verbindung VIa nicht übertragen werden, da eine weitgehende Entbromierung erfolgte. Die Darstellung von VIIIa gelang in guter Ausbeute durch Reduktion von VIa mit Lithiumaluminiumhydrid und der

Schema 2

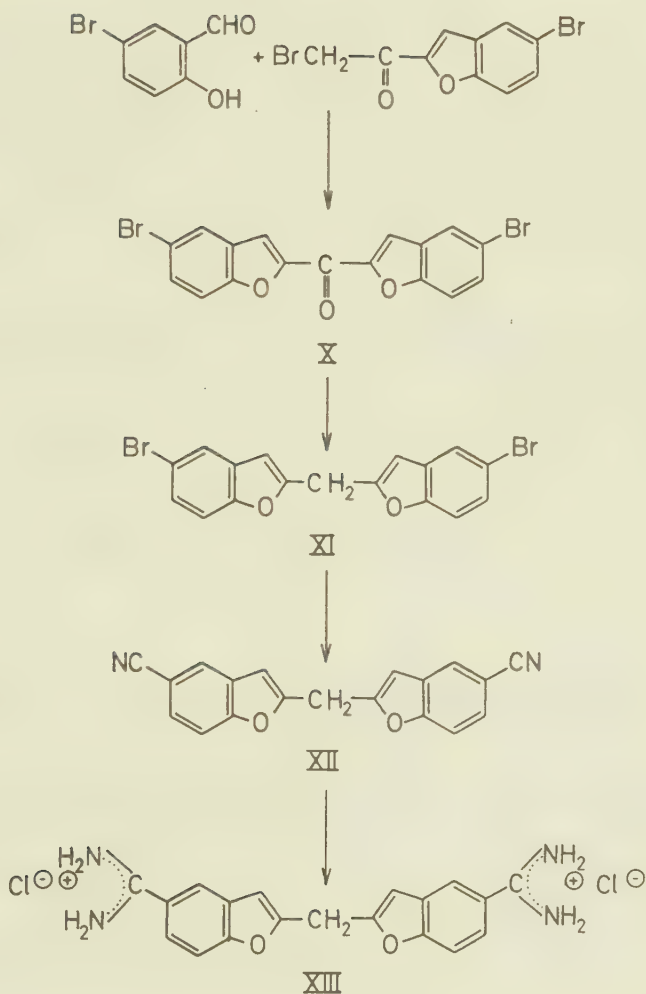


doppelt molaren Menge Aluminiumchlorid in getrocknetem Äther. Dieses Verfahren beschrieben J. Blackwell und W.J. Hickinbottom⁴⁸⁾ bei der Reduktion von halogensubstituierten Benzophenonen, die ohne Enthalo-genierung zu den entsprechenden Diphenyl-methanderivaten umgesetzt wurden. In gleicher Weise erhielt man 5-Brom-3-methyl-2-(4'-brom-benzyl)-benzo [b] furan (VIIIb) aus dem bei der Umsetzung von 5-Brom-2-hydroxy-acetophenon⁴⁹⁾ und ω , 4-Dibrom-acetophenon⁵⁰⁾ zugänglichen, literaturbekannten 5-Brom-3-methyl-2-(4'-brom-benzoyl)-benzo [b] furan⁵¹⁾ (VIb). Daran schloß sich die Überführung von VIIa und VIIIb in die Dicyano-Verbindungen IXa und IXc an.

Schema 3

Das nicht fluoreszierende Bis-[5-amidino-benzo [b] furanyl-(2)]-methan-dihydrochlorid (XIII) stellt im Modell ein starr gewinkeltes Molekül dar, das mit einem Abstand der flankierenden, kationischen Zentren von 13,8 Å einerseits mit dem Berenil^R mit 13,6 Å oder dem noch gut wirksamen 1,2-Bis-(4'-amidino-phenoxy)-äthan¹¹⁾ mit 14,0 Å verglichen werden kann, andererseits auch im Hinblick auf strukturelle Ähnlichkeit dem hochtrypanociden Propamidin^R, 1,3-Bis-(4'-amidino-phenoxy)-propan¹¹⁾, mit einem Abstand der beiden Amidino-Gruppen von 15,1 Å nahesteht (Tabelle I). R. Stoermer⁵²⁾ stellte das unsubstituierte Bis-[benzo [5] furanyl-(2)]-keton dar, indem er 2-(ω -Brom-acetyl)-benzo [b] furan mit dem Natriumsalz des Salicylaldehyds umsetzte. Die entsprechende Reaktion von 5-Brom-2-(ω -brom-acetyl)-benzo [b] furan⁵³⁾ und 5-Brom-salicylaldehyd in äthanolischer Kalilauge ergab in 90 prozent. Ausbeute Bis-[5-brom-benzo [b] furanyl-(2)]-keton (X), das mit Lithium-aluminiumhydrid und der doppelt molaren Menge Aluminiumchlorid⁴⁸⁾ in getrocknetem Äther zum Bis-[5-brom-benzo [b] furanyl-(2)]-methan (XI) in 80 prozent, Ausbeute reduziert werden konnte.

Schema 3



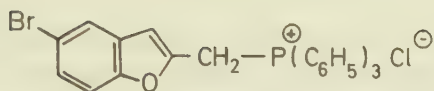
XI wurde zu Bis-[5-cyano-benzo [b] furanyl-(2)]-methan (XII) weiterverarbeitet.

Schema 4

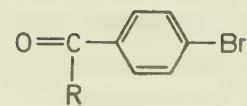
trans-1-[5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -2-(4'-amidino-phenyl)-äthylen-dihydrochlorid (XVIIIe) und trans-1-[5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -2-methyl-2-(4'-amidino-phenyl)-äthylen-dihydrochlorid (XVIII f) stellen zwei stark fluoreszierende Diamidine dar, die formal dem sehr wirksamen Stilbamidin ^R, 4,4'-Diamidino-stilben ¹⁰⁾, und dem ebenfalls gut trypanociden 4,4'-Diamidino- α -methyl-stilben ²³⁾ entsprechen, wobei die 4-Amidino-phenyl-Gruppe gegen die 5-Amidino-benzo [b] furan-(2)-yl-Gruppe ausgetauscht wurde. Der Abstand der beiden Amidino-Gruppen ist für beide Verbindungen um 1,8 Å größer als beim Stilbamidin ^R, dessen Basenabstand 12,2 Å beträgt, und entspricht dem Abstand der basischen Zentren im gut wirksamen 1,2-Bis-(4'-amidino-phenoxy)-äthan ¹¹⁾. Die Variationen des Molekülgerüsts wurden fortgesetzt mit den Synthesen von 1,2-Bis-[5'-amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -äthylen-dihydrochlorid (XXe) und 1-Methyl-1,2-bis-[5'-amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -äthylen-dihydrochlorid (XXf), wobei eine Vergrößerung des Basenabstandes auf 15,9 Å resultierte. Beide Diamidine zeigen kräftige Fluoreszenz.

Die Schlüsselverbindung zur Darstellung der genannten Diamidino-dihydrochloride war das 5-Brom-benzo [b] furanyl-(2)-methyl-triphenyl-phosphoniumchlorid (XVII), das über die Wittig - Reaktion ⁵⁴⁾ mit den entsprechenden bromsubstituierten Aldehyden und Ketonen umgesetzt wurde. Bei allen Wittig - Synthesen erhielt man ein cis-trans-Isomerengemisch. Zur Charakterisierung wurde jeweils eine Probe mit Jod in Benzol ⁵⁵⁾ bzw. Xylol zum Sieden erhitzt und nach Einstellung des Gleichgewichtes die weniger lösliche trans-Verbindung durch Kristallisation abgetrennt. Das unsubstituierte trans-1,2-Bis-[benzo [b] furanyl-(2')] -äthylen war auf diesem Wege im hiesigen In-

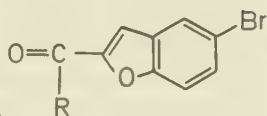
Schema 4



XVII

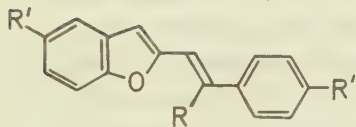


$\text{R}=\text{H}; \text{R}=\text{CH}_3$

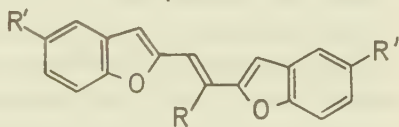


XIX a $\text{R}=\text{H}$

XIX b $\text{R}=\text{CH}_3$



XVIII a-f



XX a-f

XVIII bzw. **XX**

R

R'

a

H

Br

b

CH₃

c

H

CN

d

CH₃

e

H

$\text{C} \begin{matrix} \nearrow \text{NH}_2 \\ \nwarrow \text{NH}_2 \end{matrix}$

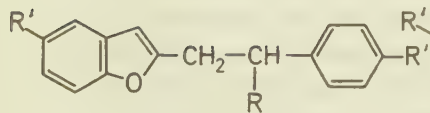
f

CH₃

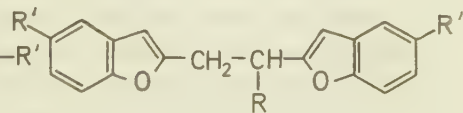
Cl^-

"

"



XXI a-d



XXII a-d

XXI bzw. **XXII**

R

R'

a

H

CN

b

CH₃

c

H

$\text{C} \begin{matrix} \nearrow \text{NH}_2 \\ \nwarrow \text{NH}_2 \end{matrix}$

d

CH₃

Cl^-

"

"

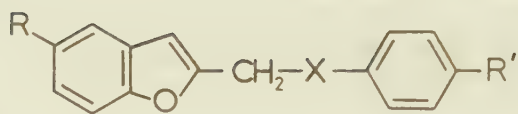
stitut von R. Biebl⁵⁶⁾ dargestellt worden.

Ausgehend von 5-Brom-benzo [b] carbonsäure-(2)⁵⁷⁾ (XIV) erhielt man durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in getrocknetem Äther 5-Brom-2-hydroxymethyl-benzo [b] furan (XV), das mit Thionylchlorid in 5-Brom-2-chlormethyl-benzo [b] furan (XVd) überführt wurde. Das quartäre Phosphoniumsalz XVII erhielt man bei der Umsetzung äquimolekularer Mengen des Alkylhalogenids XVI mit Triphenylphosphin in Xylol als Lösungsmittel. Das anfallende kristalline Phosphoniumsalz wurde durch Auflösung in absol. Alkohol und Ausfällung mit absol. Äther gereinigt. Zur Gewinnung des Phosphin-alkylens ließ man nach der Alkoholatmethode⁵⁴⁾ ein Äquivalent Natriummethylat im Methanol zu der Lösung des Phosphoniumsalzes und der Carbonylkomponente in Methanol zutropfen. So lieferte die Umsetzung von XVII mit 4-Brom-benzaldehyd 1-[5'-Brom-benzo [b] furanyl-(2')]-2-(4'-brom-phenyl)-äthylen (XVIIIa) und mit 4-Brom-acetophenon 1-[5'-Brom-benzo [b] furanyl-(2')]-2-methyl-2-(4'-brom-phenyl)-äthylen (XVIIIb). Das zur Darstellung von 1,2-Bis-[5'-brom-benzo [b] furanyl-(2')]-äthylen (XXa) erforderliche 5-Brom-2-formyl-benzo [b] furan (XIXa) erhielt man aus 5-Brom-2-hydroxymethyl-benzo [b] furan (XV) durch Oxydation mit Mangan-dioxid nach J. Attenburrow⁵⁸⁾ in einer Modifikation nach M. Harfenist und Mitarb.⁵⁹⁾. Dabei wurde aktiviertes Mangandioxid durch 18-stündiges Erhitzen von Mangancarbonat auf 260-280° in einem Muffelofen im Luftstrom hergestellt. Die Umsetzung von 5-Brom-2-acetyl-benzo [b] furan (XIXb) mit XVII ergab 1-Methyl-1,2-bis-[5'-brom-benzo [b] furanyl-(2')]-äthylen (XXb). Die erhaltenen dibromsubstituierten Verbindungen XVIIIa und XVIIIb, XXa und XXb, wurden in Form ihrer cis- trans- Isomerengemische in die entsprechenden Dicyano-Verbindungen trans-1-[5'-Cyano-benzo [b] furanyl-(2')]-2-(4'-cyano-phenyl)-äthylen (XVIIIc) und trans-1-[5'-Cyano-benzo [b] furanyl-(2')]-2-methyl-2-(4'-cyano-

phenyl)-äthylen (XVIIIId), sowie trans-1,2-Bis-[5'-cyano-benzo [b] furanyl-(2')]-äthylen (XXc) und trans-1-Methyl-1,2-bis-[5'-cyano-benzo [b] furanyl-(2')]-äthylen (XXd) überführt. Durch katalytische Hydrierung der zentralen Äthylen-Doppelbindung der erhaltenen Dinitrile waren die entsprechenden langwellig nicht fluoreszierenden, gut wasserlöslichen Diamidino-dihydrochloride XXIc und XXId sowie XXIIc und XXIIId zugänglich.

1-[5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')]-2-(4'-amidino-phenyl)-äthan-dihydrochlorid (XXIc) und 1-[5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')]-2-methyl-2-(4'-amidino-phenyl)-äthan-dihydrochlorid (XXId) entsprechen mit einem Basenabstand von $14,0 \text{ \AA}$ dem gut wirksamen 1,2-Bis-(4'-amidino-phenoxy)-äthan¹¹⁾. Das 1,2-Bis-[5'-amidino-benzo [b] furanyl-(2')]-äthan-dihydrochlorid (XXIIc) sowie das 1-[5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')]-2-methyl-2-(4'-amidino-phenyl)-äthan-dihydrochlorid (XXIIId) liegen mit einem Abstand der kationischen Zentren von $15,9 \text{ \AA}$ zwischen dem Propamidin^R und dem Pentamidin^R mit $15,1 \text{ \AA}$ und $17,4 \text{ \AA}$ (Tabelle I). Zur Darstellung von 1-[5'-Cyano-benzo [b] furanyl-(2')]-2-(4'-cyano-phenyl)-äthan XXIIa und 1-[5'-Cyano-benzo [b] furanyl-(2')]-2-methyl-2-(4'-cyano-phenyl)-äthan (XXIIb) hydrierte man XVIIIc und XVIIIId mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ ⁶⁰⁾ in Aceton bei Normaldruck bis zur Auslöschung der Fluoreszenz der Ausgangsprodukte, wobei durch hydrierende Spaltung des Furanringes erhebliche Ausbeuteverluste entstanden. Die Bildung ringgeöffneter Nebenprodukte wurde in noch größerem Maße bei der Hydrierung der schwer löslichen Dinitrile XXc und XXd mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ in Dimethylformamid festgestellt, wobei man 52 % d. Th. 1,2-Bis-[5'-Cyano-benzo [b] furanyl-(2')]-äthan (XXIIc) bzw. 56 % d. Th. 1-Methyl-1,2-bis-[5'-cyano-benzo [b] furanyl-(2')]-äthan (XXIIId) erhielt.

Schema 5



XXIII a - h

	X	R	R'
a	O	Br	CN
b	S	Br	Br
c	O	CN	CN
d	S		
e	SO ₂		
f	O		
g	S		
h	SO ₂		

Schema 5

Der isostere Ersatz einer CH_2 -Gruppe im 1-[5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')]-2-(4'-amidino-phenyl)-äthan-dihydrochlorid (XXIc) durch Heteroatome führte zur Darstellung der nicht fluoreszierenden Diamidine [5-Amidino-benzo [b] furanyl-(2)-methyl]-(4-amidino-phenyl)-äther-dihydrochlorid (XXIII f) und [5-Amidino-benzo [b] furanyl-(2)-methyl]-(4-amidino-phenyl)-sulfid-dihydrochlorid (XXIIIg). XXII f entspricht formal dem gut wirksamen (4-Amidino-benzyl)-(4-amidino-phenyl)-äther¹¹⁾, indem die 4-Amidino-benzyl-Gruppe durch die 5-Amidino-benzo [b] furanyl-(2)-methyl-Gruppe unter Vergrößerung des Abstandes der kationischen Zentren auf 13,7 Å ausgetauscht wurde. In XXIIIg und in dem ebenfalls dargestellten [5-Amidino-benzo [b] furanyl-(2)-methyl]-(4-amidino-phenyl)-sulfon-dihydrochlorid (XXIIIh) beträgt der Abstand der beiden Amidino-Gruppen 14,1 Å.

Der isostere Austausch von CH_2 -Gruppen gegen -O-, -S-, $-\text{SO}_2$ - und -NH- und die damit verbundenen Änderungen der trypanociden Eigenschaften ist in den Arbeiten von J. N. Ashley und Mitarb.¹¹⁾ untersucht worden. Der Ersatz einer Methylen-Gruppe im 1,2-Bis-(4'-amidino-phenyl)-äthan durch Sauerstoff verursachte keine wesentliche Änderung der sehr guten Wirksamkeit, während der Austausch gegen eine NH-Gruppe sich als abträglich erwies. Der Ersatz einer CH_2 -Gruppe durch Schwefel oder die Sulfon-Gruppe führte zu weitgehendem bis völligem Verlust der Wirksamkeit. 4,4-Diamidino-dibenzyl-sulfid zeigte sehr schwache, 4,4'-Diamidino-diphenyl-sulfon keine trypanocide Eigenschaften.

Die Diamidine XXIc, XXIII f, XXIIIg und XXIIIh weisen, wie aus Tabelle I ersichtlich ist, fast die gleichen Abstände der beiden Amidino-Gruppen auf. Es ist jedoch zu erwarten, daß sie in ihrer trypanociden Wirksamkeit erhebliche Unterschiede zeigen.

Durch Alkylierung von 4-Cyano-phenol ⁶¹⁾ mit 5-Brom-2-chlormethyl-benzo [b] furan (XVI) unter Verwendung von Natrium-methylat in Methanol erhielt man [5-Brom-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(4-cyano-phenyl)-äther (XXIIIa), der durch Austausch des Broms gegen die Cyano-Gruppe in [5-Cyano-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(4-cyano-phenyl)-äther (XXIIIc) überführt wurde. [5-Brom-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(4-brom-phenyl)-sulfid (XXIIIb) fiel in guter Ausbeute bei der Umsetzung von XVI und 4-Brom-thio-phenol ⁶²⁾ in äthanolischer Kalilauge bei der Temperatur eines Eisbades an und gab beim Kochen mit Kupfer (I)-cyanid in Dimethylformamid ^{32a)} [5-Cyano-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(4-cyano-phenyl)-sulfid (XXIIId). Durch Oxidation mit Wasserstoffperoxid in Eisessig stellte man daraus [5-Cyano-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(4-cyano-phenyl)-sulfon her (XXIIIe).

Umsetzungen mit 5-Amino- und 5-Cyano- sowie 5-Amidino-2-(4'-amino-phenyl)-benzo [b] furan

Wie die im Formelbild I angeführten Beispiele von Antrycide ^R und Prothidium ^R zeigen, kann die Kombination zweier verschiedener, kationischer Zentren zu trypanociden Verbindungen führen. In beiden Fällen bildet die 2-Amino-3,4-dimethyl-pyrimidylum-(6)-amino-Gruppierung die eine kationische Molekülhälfte, welche als zweite kationische Hälfte eine Chinolinium-Gruppierung bzw. eine Phenanthridinium - Gruppierung gegenübersteht.

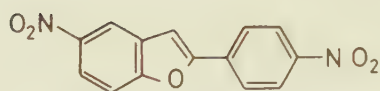
Schema 6

Mit der Darstellung von 5-Amidino-2-[4'-(2''-amino-3'',4''-dimethyl-pyrimidylum-(6''))-amino-phenyl]-benzo [b] furan-chlorid-hydrochlorid (XXVIc) suchte man eine Antwort auf die Frage, ob als zweite kationische Molekülhälfte auch eine 5-Amidino-2-phenyl-benzo [b] furan-Gruppierung fungieren kann. Nach Fertigstellung dieser Verbindung wurde in der Literatur das im Prinzip ähnliche 2-Amino-1,6-dimethyl-4-[4'-(4''-amidino-phenoxy)-phenyl]-amino-pyrimidinium-chlorid-hydrochlorid als trypanocides Molekül erwähnt ⁶³⁾.

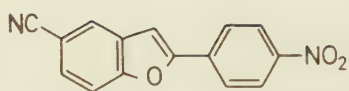
Als Schlüsselverbindung zur Synthese von XXVIId wurde 5-Cyano-2-(4'-amino-phenyl)-benzo [b] furan (XXVa) eingesetzt, das ausgehend von 5-Brom-2-(4'-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (IIa) über das mit Kupfer (I)-cyanid ^{31, 32)} in Chinolin erhältliche 5-Cyano-2-(4'-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (XXIV) durch Reduktion mit Zinn(II)-chlorid und konz. Salzsäure in Eisessig darstellbar war. Die Alkylierung von XXVa mit 2-Amino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin ⁶⁴⁾ zu XXVb und mit 2-Amino-4-chlor-1,6-dimethyl-pyrimidinium-jodid ¹⁵⁾ zu XXVc erfolgte wegen der extremen Schwerlöslichkeit des XXVa-Hydrochlorids weder in Wasser noch in Alkohol mit Zusatz von Salzsäure, wie bei der Herstellung von Antrycide ^{R 15)} oder Prothidium ^{R 17)} beschrieben wurde, sondern konnte erst in Dimethylformamid als Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur bewerkstelligt werden.

W.R. W r a g g und Mitarb. ⁶⁵⁾ und S.S. B e r g und Mitarb. ¹⁸⁾ hatten bei der einseitigen und zweiseitigen Kupplung von Diamino-phenanthridinium -Verbindungen mit 3- oder 4-Amidino-phenyl-diazonium-chlorid Kupplungsprodukte erhalten, die neben dem trypanociden Triazen-Derivat erhebliche Mengen der isomeren, inaktiven o-Amino-azo-Verbindung enthielten. Bei der Darstellung des

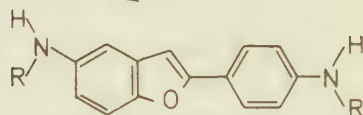
Schema 6



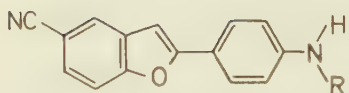
XXVII



XXIV



XXVIII a - c



XXV a - c

XXV a

XXVI a

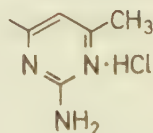
XXVIII a



XXV b

XXVI b

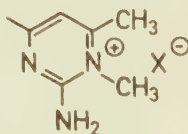
XXVIII b



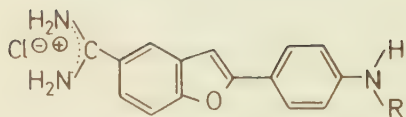
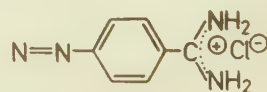
XXV c

XXVI c

XXVIII c



XXVI d



XXV a - d

Samorin^R (Formelbild I) konnte S.S. Berg¹⁹⁾ zeigen, daß die Bildung der Triazen-Gruppe in großem Maße vom pH-Wert der Lösung abhängig war. Die bei pH-Werten zwischen 1,5 und 6 anfallenden Kupplungsprodukte wurden mit dem Ergebnis analysiert, daß der Anteil des roten, aktiven Triazen-Derivates dann am größten war, wenn die Kupplung mit 3-Amidino-phenyl-diazonium-chlorid bei pH 1,5 - pH 2 in salzsaurer Lösung und anschließender Pufferung mit Natrium-acetat durchgeführt wurde. Der Anteil der nicht trypanociden, violetten, isomeren o-Amino-azo-Verbindung vergrößerte sich mit steigenden pH-Werten bei der Kupplung erheblich.

Diese pH-Abhängigkeit der Bildung der Triazen-Gruppe konnte man auch bei der Kupplung von XXVIa mit diazotiertem 4-Aminobenzamidin-dihydrochlorid feststellen. Die Triazen-Stickstoffwerte ermittelte man durch volumetrische Bestimmung des mit Kupfer (I)-chlorid in 3 n Salzsäure aus der Triazen-Gruppe in Freiheit gesetzten Stickstoffs in einer modifizierten⁴⁴⁾ Apparatur nach L. J. Lohr^{66, 67)}. Die theoretisch mögliche Kupplung des diazotierten 4-Aminobenzamidin-dihydrochlorids mit XXVIa zu XXVIId gelang nicht, da das Dihydrochlorid von XXVIa wesentlich schwerer wasserlöslich war, als das Kupplungsprodukt XXVIId. Die wasserfreie Titration⁶⁸⁾ von XXVIId war nicht durchführbar, da in Eisessig eine Zersetzung der Substanz unter Abspaltung von Stickstoff beobachtet wurde. Die potentiometrische Chloridbestimmungen erfolgten nach Aufschluß der Substanzproben in der Wurzschmitt - Bombe.

Bei der Darstellung¹⁵⁾ von Antrycide^R wurden äquimolekulare Mengen 2-Amino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin und 4,6-Diamino-1,2-dimethyl-chinolinium-chlorid in wäßriger, salzsaurer Lösung miteinander umgesetzt. Die zweifache Alkylierung des Diamins XXVIIIa⁴²⁾ mit 2-Amino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin⁶⁴⁾ zu XXVIIIb gelang in wäßriger, salzsaurer Lösung in guten Ausbeuten nur bei einem vierfach

äquivalenten Überschuß an Alkylierungsmittel, wobei zur Erhöhung der mäßigen Wasserlöslichkeit von XXVIIIa - Dihydrochlorid dem Ansatz Eisessig zugesetzt wurde. Mit konz. Ammoniak wurde aus XXVIIIb die Base freigesetzt. Die Umsetzung von XXVIIIa und der doppelt äquivalenten Menge 2-Amino-4-chlor-1,6-dimethyl-pyrimidinium-jodid ¹⁵⁾ in wäßriger Suspension führte in 90 prozent. Ausbeute zu einem als Dijodid anfallenden Reaktionsprodukt, das durch Umfällen mit konz. Salzsäure in das Dichlorid von XXVIIIc überführt wurde.

EXPERIMENTELLER TEIL

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden im Kupferblock nach Lindström ermittelt. Wenn nichts anderes angegeben, wurden die Analysenproben vom Schmp. unter 125° während zwei Tagen bei Raumtemperatur, vom Schmp. über 125° während 24 Stdn. bei der Temperatur des siedenden Wassers jeweils i. Vak. über Phosphor (V)-oxid getrocknet.

Die Elementaranalysen wurden bei A. Bernhardt, Mülheim/Ruhr, oder bei Dr. F. und E. Pascher, Bonn, ausgeführt. Zu ihrer Berechnung lag die Atomgewichtstabelle mit dem Wert für C = 12,011 zugrunde.

Unter Ligroin ist ein bei $90-100^{\circ}$, unter Petroläther ein bei $40-60^{\circ}$ siedendes Gemisch flüssiger Paraffinkohlenwasserstoffe zu verstehen; unter Spiritus bzw. Alkohol ist 96 prozentiges Äthanol, vergällt mit 1 % Petroläther, zu verstehen. Als Chloroform diente Chloroform DAB 6, stabilisiert mit 1 % Äthanol. Unter getrocknetem Chloroform ist Chloroform zu verstehen, das 1 Woche über zerstoßenem, wasserfreiem Calciumchlorid aufbewahrt worden war. Unter getrocknetem Äther ist Äther zu verstehen, der 14 Tage lang über gepreßtem Natriumdraht aufbewahrt worden war. Als Kohlepulver benutzte man Carbo medicinalis DAB 6 (E. Merck A.G.), als Celite verwendete man Celite 503 (Johns-Manville Intern. Corp., New York) und als $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ -Katalysator das Präparat der Firma DEGUSSA; Bariumsulfat mit 5 % Palladium.

Als Hartfilter wurden Filter "Düren Nr. 637" der Fa. Macherey, Nagel & Co., Düren, verwendet.

Bei der Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G nach Stahl (E. Merck A.G.), bei der Säulenchromatographie, wenn nichts anderes vermerkt, neutrales Aluminiumoxid, standardisiert nach Brockmann (E. Merck A.G.) verwendet. Unter Natriumfluorescein-Lösung ist eine 0,04 prozent., wäßrige Lösung zu verstehen. Die Angabe der Lösungsmittelmengen bezieht sich auf Raumteile.

Nitro-Verbindungen wurden dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen, indem man mit einer frisch bereiteten Lösung von 0,5 g Zinn(II)-chlorid in 5 ml konz. Salzsäure und 15 ml Wasser besprühte, trocknen ließ und anschließend mit einer Lösung von 0,1 g 4-Dimethylaminobenzaldehyd in einem Gemisch aus 3 ml Spiritus, 0,3 ml konz. Salzsäure und 10 ml iso-Butanol besprühte ⁷⁰⁾.

Zu den Betrachtungen unter der UV-Lampe wurde das Gerät Fluotest, Original Hanau, der Quarzlampen-Gesellschaft m.b.H. herangezogen. Unter kurzwelligem UV-Licht ist das Licht der Wellenlänge 254 nm eines Niederdruckbrenners der Type NN 8/30 L und unter langwelligem UV-Licht das Licht der Wellenlänge 360 nm eines Niederdruckbrenners der Type NN 15/30 zu verstehen.

Die IR-Spektren wurden in KBr-Preßlingen mit einem Perkin-Elmer - Infracord - Ultrarot - Spektralphotometer, Modell 137, aufgenommen ⁴⁾.

Die quantitativen Halogenidbestimmungen der Salze der Basen erfolgten durch potentiometrische Titrationen des Halogenids in der Lösung der Salze in 50 prozent., wäßrigem Eisessig; die Chloridbestimmung beim 5-Brom-benzo [b] furanyl-(2)-triphenyl-phosphoniumchlorid erfolgte in wäßriger, salpetersaurer Lösung; bei Substanzen

4) Fräulein Dr. G. Volz danke ich besonders herzlich für die Aufnahme der Ultrarotspektren.

mit nicht salzartig gebundenem Halogen sowie bei solchen Substanzen, welche eine saure, silbersalzbildende =NH-Gruppe oder eine komplexbildende Gruppierung enthalten, wie z. B. 5-Amidino-2-[4'-(4''-amidino-phenyl-diazo-amino)-phenyl]-benzo [b] furan-dihydrochlorid, wurde in der W u r z s c h m i t t - Bombe aufgeschlossen und nach Reduktion der Halogenate in schwefelsaurer Lösung mit Zink titriert. Bezugselektrode war eine gesättigte Kalomelektrode. Unter kräftigem Rühren mit einem Magnetrührer wurde mit 1/10 n Silbernitrat-Lösung titriert. Zur Anzeige der Spannungsänderung wurde das Universal-pH-Meter 22 der Fa. RADIOMETER, Kopenhagen, verwandt. Die größte Spannungsänderung zeigte den Endpunkt der Titration an.

Bei den wasserfreien Titrationen von Basen oder deren Hydrochloriden mit 1/10 n Perchlorsäurelösung in wasserfreiem Eisessig löste man die Substanzen in einer 6 prozent. Quecksilber (II)-acetat-Lösung in wasserfreiem Eisessig und verwendete als Indikator eine 6 prozent., benzolische Lösung von α -Naphtholbenzein (E. M e r c k A. G.).

Bei den gleichartigen Titrationen im Titrigraph der Fa. RADIOMETER, Kopenhagen, mit 1/10 n Perchlorsäurelösung in wasserfreiem Dioxan diente als Lösungsmittel eine 1,6 prozent. Quecksilber (II)-acetat-Lösung in wasserfreiem Eisessig und Kaliumhydrogenphthalat als Urtitersubstanz.

Das verwendete, trockene Chlorwasserstoffgas wurde zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure geschickt, das trockene Ammoniakgas wurde zur Trocknung durch zwei mit Kaliumhydroxid-Plätzchen gefüllte Säulen mit einem Durchmesser von 2,5 cm und einer Länge von je 0,5 m geleitet. Ammoniakgesättigtes, absol. Äthanol wurde durch anfangs kräftiges und gegen Ende langsames, 1 1/2-stündiges Einleiten von getrocknetem Ammoniakgas durch die Glasfritte einer Gaswaschflasche in absol. Äthanol unter Feuchtigkeitsausschluß bereitet.

Die unter Stickstoff durchgeführten Umsetzungen wurden in Reagenzgläsern der jeweils angegebenen Größe gemacht, die mit einem durchbohrten, mit einem Dreiwegehahn versehenen Gummistopfen verschlossen wurden. Am zweiten Schenkel des Dreiwegehahnes befand sich ein mit Stickstoff gefüllter Gummiballon. Man evakuierte über den dritten Schenkel mit einer Wasserstrahlpumpe auf ca. 20 Torr und ließ durch entsprechende Drehung des Dreiwegehahnes aus dem mit Stickstoff gefüllten Ballon Stickstoff in das Reagenzglas einströmen. Diese Operation wurde zweimal wiederholt, um die Apparatur weitgehend luftfrei zu machen.

A) Diamidine des 2-Phenyl-benzo [b] furans

1) 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan

(4-Brom-2-formyl-phenyl)-(4-nitro-benzyl)-äther (Ia) ³³⁾

In einem 1 l Dreihalskolben wurden 40,2 g (0,2 Mol) 5-Brom-salicylaldehyd ⁷¹⁾ in 0,4 l Spiritus gelöst und die Lösung von 8 g (0,2 Mol) Natriumhydroxid in 0,16 l Wasser zugesetzt. Das Gemisch wurde zum Sieden erhitzt und die heiße Lösung von 34,1 g (0,2 Mol) 4-Nitro-benzylchlorid in 0,15 l Spiritus auf einmal zugefügt. Den Ansatz ließ man 5 Stdn. unter Rühren am Rückfluß kochen. Bereits nach 20 Min. Siedezeit beobachtete man das Ausfallen gelber Kristalle. Nach mehrstündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde das ausgefallene Produkt auf einer Nutsche gesammelt und mit Spiritus gewaschen. Das bei 100° getrocknete, hellgelbe, für die Weiterverarbeitung geeignete Kristallpulver wog 51 g (76,2 % d. Th.) und schmolz von 158-161°. Zweimaliges Umlösen einer Probe in Eisessig unter Zusatz von Kohlepulver ergab einen Schmp. der blaßgelben Nadelchen von 159-161° (Lit. Schmp. 160° ³³⁾). Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol zeigte nach dem Besprühen mit Natriumfluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit R_F 0,6.

5-Brom-2-(4'-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (IIa) ³³⁾

90,8 g (0,27 Mol) Ia wurden in einem 1 l Dreihalskolben in 0,45 l Dimethylformamid unter Erwärmen auf etwa 50° gelöst und die Lösung von 4 g (0,074 Mol) Natriummethylat in 80 ml Methanol lang-

sam unter Umschwenken hinzugefügt. Den nun rotbraun gefärbten Ansatz kochte man 20 Min. unter Rückfluß, ließ erkalten und fällte das Reaktionsprodukt durch Zugabe von 1 l Methanol aus. Es wurde abgenutscht und mit Methanol bis zum farblosen Abfließen der Waschlüssigkeit nachgewaschen. Nach Trocknung bei 100° erhielt man 77,3 g (90 % d. Th.) tiefgelbes, kristallines, zur Weiterverarbeitung geeignetes Produkt vom Schmp. 197-200°. Aus wenig Eisessig kristallisierten zitronengelbe, sehr feine Nadeln, die von 198-200° schmolzen (Lit. Schmp. 198°³³). Dünnschichtchromatographisch war mit Benzol als Fließmittel im UV-Licht nach Besprühen mit Natriumfluoresceinlösung ein violetter Fleck mit R_F 0,8 zu erkennen.

5-Brom-2-(4'-amino-phenyl)-benzo [b] furan (IIb)

20 g (0,063 Mol) IIa wurden in 0,4 l Eisessig heiß gelöst, mit einer Lösung von 43 g (0,19 Mol) Zinn(II)-chlorid $\cdot 2H_2O$ in 50 ml konz. Salzsäure versetzt und 1 1/4 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach etwa 25 Min. entstand eine geringe, feinkristalline Fällung. Die Hauptmenge schied sich erst beim Abkühlen ab. Die graubraunen Schuppen des Hexachlorostannates wurden abgenutscht, mit 25 ml Eisessig nachgewaschen und in 0,4 l Wasser eingetragen. Zu dieser Suspension gab man die Lösung von 50 g (0,2 Mol) Natriumsulfid $\cdot 9H_2O$ in 50 ml Wasser, der 50 ml konz. Ammoniaklösung beigemischt war. Während man auf einem heizbaren Magnetrührer eine 1/2 Stde. bei 40-45° kräftig rührte, fiel die Base in gelblichen Flocken aus, die abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen wurde. Das getrocknete Rohprodukt wog 16,5 g (91 % d. Th.) und schmolz von 193-198°. Beim Umlösen in 0,13 l Toluol wurden 14,4 g (80 % d. Th.) blaßocker-

farbenes Produkt vom Schmp. 201-203° erhalten. Weiteres zweimaliges Umlösen einer Analysenprobe in Toluol erhöhte den Schmp. des beigen Kristallpulvers von IIb auf 204-205°. Das Dünnschichtchromatogramm mit Methanol als Fließmittel zeigte nach dem Besprühen mit einer 4-Dimethylamino-benzaldehydlösung in Butanol-(1) ⁷⁰⁾ einen orangefarbenen Flecken mit R_F 0,8.

32,5 mg Substanz: 1,1 ml n/10 HClO_4 in Eisessig, Faktor = 1,0205
Indikator : α -Naphtholbenzein.

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ (288,15) Ber. Äquivalentgewicht : 288,1
 Gef. Äquivalentgewicht : 289,5

Acetylierung :

2,5 g (8,7 mMol) IIb wurden in 50 ml Essigsäureanhydrid 5 Min. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man filtrierte die leicht trübe Lösung und rührte das Filtrat in 0,3 l Wasser ein, wobei eine farblose Fällung auftrat. Das abgenutzte und mit Wasser neutral gewaschene Reaktionsprodukt wurde im Trockenschrank bei 100° getrocknet. Man erhielt 2,6 g (90,5 % d.Th.) Acetylierungsprodukt vom Schmp. 268-271°. Zwei Kristallisationen aus Spiritus ergaben für 5-Brom-2-(4'-acetamino-phenyl)-benzo [b] furan einen Schmp. von 270-272,5°. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Methanol ließ unter dem UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,7 erkennen.

5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-benzo [b] furan (IIc)

Zur Herstellung der Kupfer(I)-bromid-Lösung wurden 50 g (0,2 Mol) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in 0,16 l Wasser unter Erwärmen gelöst, 40 g (0,3 Mol) $\text{NaBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ zugesetzt und unter Rühren die Lösung von 25,2 g (0,1 Mol) $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ zugegeben. Nach dem Erkalten wurde der mit Wasser dekantierend ausgewaschene Niederschlag in 0,3 l konz. Bromwasserstoffsäure gelöst. Die Kupfer (I)-bromid-Lösung wurde in einem luftdicht verschlossenen Gefäß bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt.

Die zur Diazotierung verwendete Nitrosylschwefelsäure wurde in einem 0,5 l Erlenmeyerkolben durch Eintragen von 6,2 g (0,09 Mol) feingepulvertem Natriumnitrit in kleinen Portionen in 50 ml konz. Schwefelsäure hergestellt, wobei man unter Umschwenken zur vollständigen Lösung auf etwa 70° im Wasserbad erwärmte. Zu dieser abgekühlten, klaren Lösung gab man eine auf Raumtemperatur abgekühlte Suspension von 21,6 g (0,075 Mol) IIb in 0,25 l Eisessig, wobei mechanisch gerührt und unter Kühlung des Reaktionsgefäßes in einem Eisbad die Temperatur von 25° nicht überschritten wurde. Die Suspension war bereitet worden, indem man die heiße Lösung des Amins IIb in Eisessig unter Umschwenken rasch unter dem fließenden Wasser abgekühlt hatte. Die Zugabe der Suspension des Amins in Eisessig war nach 25 Min. beendet. Man rührte noch weitere 5 Min. und entfernte überschüssiges Natriumnitrit durch Zugabe von wenig Amidosulfonsäure. Die klare, tiefrote Diazoniumsalzlösung ließ man unter Rühren während 10 Min. in die oben geschilderte, frisch hergestellte, in einem 2 l Becherglas auf $10-15^\circ$ im Eisbad gekühlte Kupfer (I)-bromid-Lösung einfließen. Danach erhitze man $1/2$ Stde. im siedenden Wasserbad. Nach Zusatz von 1 l Wasser wurde das abgeschiedene, hellbraune Produkt abfiltriert und neutral gewaschen. Das bei 100° im Trocken-

schränk getrocknete Rohprodukt wurde in 0,5 l Benzol aufgeköcht, unter Verwendung eines elektrisch beheizten Heißwassertrichters filtriert und das Filtrat i. Vak. auf etwa 50 ml eingengt. Nach mehrstündigem Stehen wurden die ausgefallenen, gelben bis gelbbraunen Kristalle abgenutscht. Man erhielt 22 g (83,5 % d. Th.) vom Schmp. 189-194°. Beim Umlösen in Eisessig wurden 18,4 g (71 % d. Th.) blaßgelbe, glänzende Kristallblättchen gewonnen, die bei 191-195° schmolzen. Eine Probe, die noch zweimal aus Eisessig und einmal aus Cyclohexan kristallisiert worden war, schmolz bei 193-195°. Das Dünnschichtchromatogramm mit Cyclohexan als Fließmittel zeigte im UV-Licht einen schwach blau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,6.

5-Cyano-2-(4'-cyano-phenyl)-benzo [b] furan (IIId)

3,2 g (9,1 mMol) bei 243-245° schmelzendes IIc wurden mit 7,4 g (32,5 mMol) Kupfer (I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung mit 15 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtm Chinolin sowie Siedesteinchen versetzt und der Ansatz unter Stickstoff in einem auf 260-270° erhitzten Luftbad 40 Min. erhitzt. Nach Beendigung der Reaktionszeit wurde die erkaltete, braune, feste Masse nach Zertrümmern des Reagenzglases in einer Reibschale zerkleinert und mit 0,15 l Chloroform angeteigt. Das in einen Erlenmeyerkolben überführte Produkt wurde aufgeköcht und von anorganischen Bestandteilen durch Filtration befreit. Zur Entfernung des Chinolins wurde solange mit 2n Salzsäure gewaschen, bis die wäßrige Phase farblos blieb. Die neutral gewaschene und über Natriumsulfat getrocknete Chloroform-Lösung dampfte man i. Vak. zur Trockne ein. Der braune Rückstand wurde dreimal in etwa 70 ml Eisessig unter Kohlezusatz umgelöst. Man erhielt 1,6 g (72 %

d. Th.) farblose, nadelförmige Kristalle des Dinitrils IIc vom Schmp. 243-245°. Beim Kristallisieren einer Probe aus Toluol änderte sich der Schmelzpunkt nicht. Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, als Fließmittel zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Flecken mit R_F 0,3, der nach dem Besprühen der Platte mit Natrium-Fluorescein-Lösung eine kräftig gelbgrüne Fluoreszenz annahm.

$C_{16}H_8N_2O$ (244, 24)	Ber.: C = 78,69 %	H = 3,30 %
	Gef.: C = 78,85 %	H = 3,48 %

5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid (IId)

Die Lösung von 2 g (8,2 mMol) IId in 0,2 l über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform wurde in einer Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsausschluß mit 10 ml (180 mMol) absol. Äthanol versetzt. Anschließend leitete man durch eine Glasfritte 3 Stdn. lang trockenes Chlorwasserstoffgas ein, das zur Trocknung durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure geschickt worden war. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Lösung wurde in eine trockene 0,375 l - Sektflasche überführt und bei Raumtemperatur mechanisch geschüttelt. Nach 2 Tagen war eine Suspension entstanden. Nach achttägigem Schütteln zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr bei 2250 cm^{-1} . Der Niederschlag wurde abgenutscht und mit trockenem Äther nachgewaschen. Das äthergewaschene Produkt wurde in der Regei sofort weiterverarbeitet. Nach Trocknung i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid bei Raumtemperatur während 24 Stdn. erhielt man 3,3 g (98,5 % d. Th.) blaßgelbes Produkt von 5-Äthoxycarbimino-2-(4'-äthoxycarbimino-phenyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid.

In 0,2 l absol. Äthanol leitete man in einer Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsausschluß durch eine Glasfritte trockenes Ammoniakgas bis zur Sättigung ein. Den ammoniakgesättigten Alkohol füllte man in eine 0,375 l - Sektflasche, die zuvor mit dem noch ätherfeuchten Produkt von einem vorstehend beschriebenen Ansatz beschickt worden war. Die liegende Flasche ließ man bei Raumtemperatur 8 Tage mechanisch schütteln. Den entstandenen, hellgelben Niederschlag nutschte man über ein Hartfilter ab, teigte ihn mit etwa 20 ml 2n Salzsäure von 20° an und nutschte erneut ab. Das gelbe Salz wurde mit 10 ml 2n Salzsäure nachgewaschen und i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid bei Raumtemperatur getrocknet. Zur Entfernung der letzten Reste Chlorwasserstoffgas und Wasser trocknete man 24 Stdn. i. Vak. in der Trockenpistole bei etwa 90° über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid bis zur Gewichtskonstanz, wobei der Trockenverlust 4,5 % betrug; für ein Mol Wasser, $C_{16}H_{16}Cl_2N_4O \cdot H_2O$, errechnet sich ein Wassergehalt von 4,9 %. Man erhielt 2,3 g (79 % d. Th.) gelbes He, das nach Sintern bei 350° um 355-358° unter Zersetzung schmolz und eine Wasserlöslichkeit von 4 % bei 20° zeigte. Die Lösung fluoreszierte hellblau am Tageslicht.

41,4 mg Substanz: 2,345 ml n/10 $HClO_4$ in Dioxan, $F = 1,016$.

45,5 mg Substanz: 2,43 ml n/10 $AgNO_3$, $F = 1,0795$.

$C_{16}H_{16}Cl_2N_4O$ (351,25) Ber.: Äquivalentgewicht = 175,6 Cl = 20,2 %
Gef.: Äquivalentgewicht = 174,2 Cl = 20,3 %

Dilactat von 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan

25 g Ionenaustauscher, stark basisch (E. Merck A.G.) wurden in einer Chromatographiersäule, Länge 20 cm, Durchmesser 1,5 cm, durch Übergießen mit etwa 0,1 l einer 10 bis 20 Prozent. Ammoniumlactat-Lösung, welche durch halbstündiges Erhitzen von Milchsäure mit überschüssiger, konz. Ammoniakflüssigkeit im offenen Gefäß hergestellt worden war, in das Lactat überführt. Anschließend wurde der Ionenaustauscher mit destilliertem Wasser bis zur neutralen Reaktion des Ablaufes gewaschen. Auf den so vorbereiteten Austauscher wurde die kalt hergestellte Lösung von 1,05 g (3 mmol) IIe in 0,1 l Wasser vorsichtig gegossen. Der Durchlauf wurde gesammelt und die Säule mit 0,25 l destilliertem Wasser nachgewaschen. Die vereinigten Durchläufe dampfte man am Rotationsverdampfer bei etwa 35-40° Wasserbadtemperatur i. Vak. schonend zur Trockne ein. Man erhielt nach 24-stündiger Trocknung des Rückstandes i. Vak. über Phosphor (V)-oxid bei Raumtemperatur und anschließendem eintägigem Aufbewahren i. Vak. bei etwa 90° in der Trocknispistole 1,3 g Dilactat als farbloses Pulver, das unter Zersetzung bei 287-289° schmolz und sich in Wasser bei Raumtemperatur zu 0,45 % löste zu einer am Tageslicht hellblau fluoreszierenden Lösung.

32,0 mg Substanz: 1,25 ml n/10 HClO_4 , $F = 1,1365$
Indikator : α -Naphtholbenzein

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7$ (458,48) Ber.: Äquivalentgewicht : 229,2
Gef.: Äquivalentgewicht : 225,2

Diisäthionat von 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan

25 g Ionenaustauscher, stark basisch (E. Merck A.G.) wurden in einer 20 cm langen Chromatographiersäule, Durchmesser 1,5 cm, mit der kalten Lösung von 8,9 g (60 mMol) isäthionsaurem Natrium in 50 ml destilliertem Wasser übergossen. Man ließ langsam etwa 40 Tropfen/Min. abtropfen. Der Austauscher wurde mit destilliertem Wasser gewaschen bis der Ablauf neutral war. Anschließend gab man die Lösung von 1,05 g (3 mMol) IIe in 75 ml destilliertem Wasser auf den Ionenaustauscher, der mit 50 ml destilliertem Wasser nachgewaschen wurde. Der gesammelte Durchlauf wurde scheidend am Rotationsverdampfer bei etwa 35° Wasserbadtemperatur zur Trockne eingedampft. Nach dem Trocknen über Phosphor (V)-oxid i. Vak. erhielt man 1,5 g blaßgelbes Pulver, das unter Zersetzung bei 285-289° schmolz und sich in Wasser bei 20° zu 15 % zu einer am Tageslicht hellblau fluoreszierenden Lösung löste.

70,5 mg Substanz: 5,55 ml n/10 HCl , F = 1,000

$C_{20}H_{26}N_4O_9S_2$ (530,59)

Ber.: N = 10,6 %

Gef.: N = 11,0 %

2) 6-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan

(5-Brom-2-formyl-phenyl)-(4'-nitro-benzyl)-äther (III)

Die Lösung von 13,5 g (67 mMol) 4-Brom-salicylaldehyd ⁷²⁾ vom Schmp. 51-53° in 0,15 l Spiritus versetzte man mit der Lösung von 3 g (75 mMol) Natriumhydroxid in 60 ml Wasser, erhitze zum Sieden und fügte eine heiße Lösung von 12 g (70 mMol) 4-Nitro-benzylchlorid in 60 ml Spiritus hinzu. Den Ansatz ließ man 5 Stdn. unter Rühren am Rückfluß kochen und über Nacht erkalten. Anderntags sammelte man das gelbe Reaktionsprodukt auf einer Nutsche, wobei mit etwas Spiritus nachgewaschen wurde. Das getrocknete Rohprodukt wog 15,3 g (68 % d.Th.) und schmolz von 159-166°. Nach zweimaligem Umlösen in Eisessig unter Zusatz von Kohlepulver erhielt man 12,2 g III (54,2 % d.Th.) in hellgelben, feinen Nadeln vom Schmp. 170-173°. Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol als Fließmittel ließ nach Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung unter der UV-Lampe einen dunklen Flecken mit R_F 0,6 erkennen.

6-Brom-2-(4'-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (IVa)

5,4 g (0,016 Mol) III lösten sich in 0,25 l siedendem Methanol nicht vollständig auf. Hinzugefügt wurde eine Natriummethylatlösung, dargestellt durch Auflösen von 0,72 g (0,0312 g-Atom) Natrium in 40 ml Methanol. Diese Mischung kochte man 1 1/2 Stdn., wobei der Äther nach und nach in Lösung ging und sich ein gelbes Kristallisat abschied. Gleichzeitig veränderte sich die Farbe der Lösung von graubraun nach rotbraun. Nach dem Erkalten über Nacht wurde das

ausgefallene Produkt abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen, getrocknet und gewogen. Man erhielt 3,6 g (70 % d. Th.) Kristallisat vom Schmp. 218-220°. Beim dreimaligen Umlösen von 0,5 g in 12 ml Eisessig erhielt man 0,3 g IVa in tiefgelben Nadeln, die von 222-224° schmolzen. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Flecken mit R_F 0,8.

6-Brom-2-(4'-amino-phenyl)-benzo [b] furan (IVb)

Zu der heißen Lösung von 6,4 g (0,02 Mol) IVa in 0,2 l Eisessig gab man unter Rühren eine Lösung von 40,6 g (0,18 Mol) Zinn (II)-chlorid $\cdot 2H_2O$ in 48 ml konz. Salzsäure und erhitzte 1 Stde. zum Sieden. Die beim Abkühlen ausgefallenen, graubraunen Schuppen des Hexachlorostannats wurden abfiltriert, mit 10 ml Eisessig nachgewaschen, in 75 ml Wasser suspendiert und zur Suspension 75 ml 8 n Natronlauge gegeben. Die in hellbraunen Flocken ausfallende Base wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 4,8 g (83 % d. Th.) eines zwischen 125-134° schmelzenden Rohproduktes von IVb. Dünnschichtchromatographisch war mit Benzol als Fließmittel im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,3 zu sehen.

Acetylierung:

1,3 g (4,5 mMol) Rohprodukt kochte man 5 Min. in 30 ml Essigsäureanhydrid, filtrierte die trübe Lösung in 0,15 l Wasser, wobei eine farblose Fällung auftrat. Nach dem Abnutschen und Nachwaschen mit Wasser wog das im Trockenschrank bei 100° getrocknete

Produkt 1,1 g (74 % d. Th.) und schmolz bei 198-202⁰. 0,5 g wurden aus 10 ml einer Mischung Isopropanol / Wasser, 1 + 1, unter Verwendung einer Spatelspitze Kohle umgelöst. Das noch leicht gelb gefärbte, feine Kristallinat wurde nun in 40 ml Ligroin unter Zusatz von 0,5 g neutralem Aluminiumoxid (W o e l m) umgelöst. Man erhielt 6-Brom-2-(4'-acetamino-phenyl)-benzo [b] furan in farblosen Nadelchen vom Schmp. 203-205⁰. Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol / Eisessig, 9 + 1, als Fließmittel zeigte im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,2.

6-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-benzo [b] furan (IVc)

In einem 0,2 l Erlenmeyerkolben wurden 17 g (68 mMol) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in 55 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und 14 g (100 mMol) $\text{NaBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ hinzugegeben. Unter Rühren wurde die Lösung von 8 g (32 mMol) $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ hinzugefügt. Der nach dem Abkühlen durch Dekantieren mit Wasser gewaschene Niederschlag wurde in 0,1 l konz. Bromwasserstoffsäure gelöst. Die so bereitete Kupfer (I)-bromid-Lösung wurde luftdicht verschlossen bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt.

Unter Rühren wurden in einem 0,2 l Erlenmeyerkolben 1,9 g (28 mMol) feingepulvertes Natriumnitrit in 14 ml konz. Schwefelsäure in kleinen Portionen eingetragen. Man erwarnte bis zur vollständigen Lösung auf etwa 70⁰ in einem Wasserbad und ließ erkalten. Zu dieser klaren Lösung gab man unter Rühren und Kühlung in einem Eisbad eine auf Raumtemperatur abgekühlte Suspension von 5,8 g (20 mMol) des Rohproduktes von IVb in 75 ml Eisessig, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur 25⁰ nicht überschritt. Die Suspension war bereiteten worden, indem man die heiße Lösung des Rohproduktes in Eis-

essig unter Umschwenken rasch unter dem fließenden Wasserhahn abgekühlt hatte. Nach beendeter Zugabe der Suspension wurde noch 5 Min. gerührt; überschüssiges Natriumnitrit wurde durch Zusatz von etwas Harnstoff entfernt und danach noch 10 Min. gerührt. Die klare, dunkelrote Diazoniumsalzlösung ließ man unter Rühren während 5 Min. in die oben beschriebene, frisch hergestellte, in einem 0,5 l Erlenmeyerkolben auf 10-15° im Eisbad gekühlte Kupfer (I)-bromid-Lösung einfließen. Anschließend wurde 15 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Zugabe von 0,15 l Wasser wurde das abgeschiedene, dunkelbraune Reaktionsprodukt abgenutscht und neutral gewaschen.

Man kochte das getrocknete Rohprodukt in 0,2 l Benzol auf, filtrierte von nicht gelösten Anteilen ab und reinigte die Benzollösung über eine 8 cm lange Säule von Aluminiumoxid, ϕ 2,5 cm. Portionsweise wurde mit 0,1 l Benzol eluiert. Beim Eindampfen des gesammelten, violett fluoreszierenden Eluates i. Vak. erhielt man 4,3 g (61 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 109-116°. Nach Umlösen aus Dioxan / Wasser, 2 + 1, fiel IVc in farblosen Nadeln vom Schmp. 122-124° an. Dünnschichtchromatographisch war mit Methanol als Fließmittel unter dem UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,7 zu sehen.

141,8 mg Substanz: 7,9 ml n/10 AgNO_3 , $F = 1,0282$

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}$ (352,04)

Ber.: Br = 45,4 %

Gef.: Br = 45,7 %

6-Cyano-2-(4'-cyano-phenyl)-benzo [b] furan (IVd)

Die fein verriebene Mischung von 3,5 g (10 mMol) IVc und 7 g (78 mMol) Kupfer (I)-cyanid gab man in ein Reagenzglas, Länge 18,5 cm, Durchmesser 2,5 cm, in das man 14 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtes Chinolin und ein Siedesteinchen vorgelegt hatte. Der Ansatz wurde unter Stickstoff 1 Stde. in einem Luftbad, dessen Temperatur auf 260-270° gehalten wurde, erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die erstarrte, braune Masse nach Zertrümmern des Reagenzglases zweimal mit jeweils 0,1 l Chloroform angeteigt, aufgeköcht und filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden in einem 1 l Scheidetrichter dreimal mit je 0,1 l 2n Salzsäure zur Entfernung des Chinolin ausgeschüttelt, die Chloroformphase mit Wasser neutral gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels nahm man den hellbraunen Rückstand in 0,1 l heißem Toluol auf und reinigte die Lösung über eine vorgewärmte Säule Aluminiumoxid von 8 cm Länge und 2 cm Durchmesser. Danach wurden noch 0,1 l heißes Toluol auf die Säule gegossen und das gesammelte Eluat i. Vak. eingedampft. Nach Umlösen der anfallenden, gelblichen Kristalle in 40 ml Benzol erhielt man 1 g (41 % d. Th.) Kristallisat vom Schmp. 219-222°. Zweimaliges Umlösen einer Analysenprobe von 0,1 g in 5 ml Benzol erhöhte den Schmp. der farblosen Nadeln von IVd auf 221-223°. Dünnschichtchromatographisch war in Benzol als Fließmittel im UV-Licht ein hellblau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,4 zu erkennen.

$C_{16}H_8N_2O$ (244, 24)

Ber.: C = 78,69 % H = 3,30 %

Gef.: C = 78,33 % H = 3,26 %

6-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid (IVe)

Die Lösung von 2 g (8,2 mMol) IVd in 0,1 l über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform wurde in einer Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsausschluß mit 10 ml (0,18 Mol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man durch eine Glasfritte 2 Stdn. lang Chlorwasserstoffgas ein, das zur Trocknung durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure geschickt worden war. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Lösung wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und bei Raumtemperatur mechanisch geschüttelt. Nach 6-tägigem Schütteln zeigte das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande mehr bei 2250 cm^{-1} . Den entstandenen, blaßgelb gefärbten Niederschlag nutschte man ab; er wurde gründlich mit getrocknetem Äther nachgewaschen. Der noch ätherfeuchte Niederschlag wurde unverzüglich in eine 0,375 l Sektflasche eingetragen und mit 0,16 l ammoniakgesättigtem, absol. Alkohol versetzt. Die liegende Flasche ließ man bei Raumtemperatur 6 Tage lang mechanisch schütteln. Die schwach gelbe, etwas trübe Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. am Rotationsverdampfer bei $30-35^{\circ}$ Wasserbadtemperatur abdestilliert. Den gelblich gefärbten Rückstand teigte man mit 30 ml 2n Salzsäure von 20° an, nutschte das gebildete, zitronengelbe Salz über ein Hartfilter ab und wusch mit wenig 2n Salzsäure nach. Es wurde 24 Stdn. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei 20° und 24 Stdn. lang i. Vak. bei etwa 90° in der Trockenpistole getrocknet. Man erhielt 2,1 g (72,8 % d. Th.) gelb gefärbtes IVe, welches ab 330° sinterte und um $365-370^{\circ}$ unter Zersetzung schmolz.

- 1) 41,8 mg Substanz: 2,38 ml n/10 HClO_4 in Eisessig, $F = 1,016$
- 2) 52,8 mg Substanz: 2,93 ml n/10 HClO_4 in Eisessig, $F = 1,016$

Indikator : α -Naphtholbenzein

49,1 mg Substanz: 2,53 ml n/10 AgNO_3 , $F = 1,0795$

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (351,25) Ber.: Äquivalentgew. = 175,6 Cl = 20,2 %
 Gef.: Äquivalentgew. 1) = 172,3 Cl = 19,7 %
 2) = 177,5

3) 3-Methyl-5-amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan

(4-Brom-2-acetyl-phenyl)-(4-nitro-benzyl)-äther (Ib)

17,4 g (0,08 Mol) 5-Brom-2-hydroxy-acetophenon ⁴⁹⁾ wurden in 0,15 l Spiritus gelöst und die Lösung von 4 g Natriumhydroxid (0,1 Mol) in 80 ml Wasser zugegeben. Das Gemisch wurde zum Sieden erhitzt und 21 g (0,12 Mol) 4-Nitro-benzylchlorid, heiß gelöst in 0,2 l Spiritus, hinzugefügt. Den Ansatz ließ man 4 Stdn. am Rückfluß kochen. Nach dem Erkalten und mehrstündigem Stehen nutschte man ein gelbes Produkt ab, das mit wenig Spiritus nachgewaschen und getrocknet 23,5 g (84 % d. Th.) wog und bei 156-160° schmolz. Das Produkt wurde in Eisessig unter Zusatz von Kohlepulver umgelöst und lieferte 20 g (71,5 %) gelbes Kristallinat vom Schmp. 162-166°. Eine Probe, die man noch zweimal aus Eisessig kristallisierte, lieferte schwach gelb gefärbte Nadeln, die bei 164-166° schmolzen. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol zeigte sich nach Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit R_F 0,7.

5-Brom-3-methyl-2-(4'-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (Va) ⁷³⁾

In einem 1 l Dreihalskolben wurden 21 g (0,06 Mol) Ib in 0,5 l Methanol unter mechanischem Rühren eingetragen und der Kolbeninhalt zum Sieden erhitzt, wobei das Ausgangsprodukt sich nur teilweise löste. Nach Zusatz einer Natriummethylatlösung, die durch Auflösen von 2,8 g (0,12 g-Atom) Natrium in 0,1 l Methanol herge-

stellt wurde, ließ man das Gemisch 5 Stdn. unter Rühren am Rückfluß kochen. Der Äther Ib ging dabei nach und nach in Lösung und das gelbe Reaktionsprodukt fiel unter Rotbraunfärbung des Ansatzes aus. Nach dem Erkalten wurde abfiltriert und mit Methanol nachgewaschen. Man erhielt 16 g (80,5 % d. Th.) gelbrotes Produkt vom Schmp. 186-190°. Durch dreimaliges Umlösen einer Probe in Eisessig erhielt man gelbe, nadelförmige Kristalle von Va vom Schmp. 188-190° (Lit. Schmp. 190°⁷³). Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol als Fließmittel ließ nach Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit R_F 0,8 erkennen.

5-Brom-3-methyl-2-(4'-amino-phenyl)-benzo [b] furan (Vb)

13,6 g (41 mMol) Va löste man in 0,2 l Eisessig, versetzte mit der Lösung von 37 g (164 mMol) Zinn(II)-chlorid · 2H₂O in 40 ml konz. Salzsäure und erhitzte 1 1/4 Std. zum Sieden. Während des Erkaltes schied sich das blaßrosa gefärbte Hexachlorostannat ab, das nach dem Abfiltrieren und Nachwaschen mit Eisessig zur Freisetzung der Base in 60 ml Wasser suspendiert und mit 60 ml 8n Natronlauge versetzt wurde. Das ausgefallene Amin wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 10,6 g (86 % d. Th.) ockerfarbenes Produkt vom Schmp. 108-112°, das in Ligroin umgelöst, 9 g blaßgelbe Kristalle erbrachte, die von 110-111° schmolzen. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Methanol zeigte sich nach dem Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung ein kräftig orangeroter Fleck mit R_F 0,8.

34,1 mg Substanz:	1,09 ml n/10 HClO_4 , $F = 1,0205$
	Indikator : α -Naphtholbenzein
$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrNO}$ (302,19)	Ber.: Äquivalentgewicht : 302,2
	Gef.: Äquivalentgewicht : 304,0

5-Brom-3-methyl-2-(4'-brom-phenyl)-benzo [b] furan (Vc)

Die Lösung von 6 g (20 mMol) Vb in 40 ml Eisessig wurde zur Sandmeyer-Reaktion eingesetzt analog der oben beschriebenen Herstellung von IVc und IIc , wobei zur Zersetzung des Diazoniumsalzes eine dreiviertelstündige Erwärmung des Ansatzes im siedenden Wasserbad erforderlich war.

Man kochte das im Trockenschrank bei 100° getrocknete Rohprodukt in 0,1 l Benzol auf und gab die braune Lösung auf eine Säule von Aluminiumoxid, Länge 10 cm, Durchmesser 2,5 cm. Etwa 0,1 l Benzol wurde noch auf die Säule nachgegossen. Das eingedampfte, blaßgelbe Eluat erbrachte 3,4 g (46,5 % d. Th.) hellgelbes Kristallisat vom Schmp. $144-147^\circ$. Eine zweimal aus Chloroform kristallisierte Probe von Vc schmolz bei $146-148^\circ$. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Cyclohexan zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,7.

3-Methyl-5-cyano-2-(4'-cyano-phenyl)-benzo [b] furan (Vd)

3,7 g (0,01 Mol) Vc und 7,2 g (0,08 Mol) Kupfer (I)-cyanid wurden in einer Reibschale fein verrieben und das Gemisch in einem Reagenzglas, Länge 18,5 cm, Durchmesser 2,5 cm, zusammen mit 15 ml Chinolin und Siedesteinchen 2 Std. in einem Luftbad erhitzt, dessen Temperatur auf 250-255° gehalten wurde. Die erkaltete Schmelze wurde nach Zertrümmern des Reagenzglases mit 0,1 l Chloroform in einer Reibschale angeteigt, die Suspension in einen 0,2 l Erlenmeyer-Kolben überführt, aufgekocht, filtriert und das braunefarbte Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Das in etwa 50 ml heissem Toluol gelöste Rohprodukt wurde zur Reinigung auf eine mit saurem Aluminiumoxid (G i u l i n i) beschickte Säule von 7 cm Länge und 2 cm Durchmesser gegeben und in kleinen Portionen 70 ml heisses Toluol nachgegossen. Aus dem gesammelten, gelb gefärbten Eluat fielen nach mehrstündigem Stehen 1,2 g (46,5 % d.Th.) farblose Kristalle an, die von 256-258° schmolzen. Eine zweimal in wenig Toluol umgelöste Analysenprobe schmolz von 257-258°. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol zeigte im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Flecken mit R_F 0,3.

$C_{17}H_{10}N_2O$ (258,28)	Ber.:	C = 79,05 %	H = 3,90 %
	Gef.:	C = 78,82 %	H = 3,77 %

3-Methyl-5-amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid (Ve)

Die Lösung von 1,55 g (6 mMol) Vd in 0,1 l über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform wurde in einer trockenen Gaswaschflasche unter Feuchtigkeitsausschluß mit 8 ml (144 mMol) absol.

Alkohol versetzt. Anschließend leitete man durch eine Glasfritte 2 Stdn. lang Chlorwasserstoffgas ein, das zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure geschickt worden war. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte Lösung wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und 6 Tage bei Raumtemperatur mechanisch geschüttelt, woraufhin eine Probe im IR-Spektrum keine Nitrilbande mehr zeigte. Da nur wenig Niederschlag entstanden war, wurde der Ansatz in einen 0,25 l Rundkolben überführt, mit wenig trockenem Chloroform nachgespült und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der rosa gefärbte Rückstand wurde sofort weiterverarbeitet, indem man ihn mit 0,12 l ammoniakgesättigtem, absol. Alkohol übergießt, worin er sich sofort klar löst. Die Lösung füllt man in eine trockene 0,375 l Sektflasche und ließ die liegende Flasche eine Woche lang bei Raumtemperatur mechanisch schütteln. Den entstandenen cremefarbenen Niederschlag nutschte man über ein Hartfilter ab, teigte ihn mit 30 ml 2n Salzsäure an und nutschte erneut ab. Das hellgelbe Produkt wurde mit wenig 2n Salzsäure nachgewaschen und i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid bei 20° getrocknet. Zur Entfernung der letzten Reste Chlorwasserstoffgas und Wasser trocknete man die zuvor fein pulverisierte Substanz 24 Stdn. lang i. Vak. in der Trockenpistole bei 90° über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid. Man erhielt 2,0 g (91,3 % d. Th.) gelb gefärbtes Ve , das unter Zersetzung bei 360-365° schmolz.

32,5 mg Substanz: 1,36 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 1,290$

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (365,28) Ber. Äquivalentgewicht : 182,6
Gef. Äquivalentgewicht : 185,2

B) Diamidine von Derivaten des Benzo [b] furans verschiedener Größe

1) 5-Amidino-2-(4'-amidino-benzoyl)-benzo [b] furan

5-Brom-2-(4'-brom-benzoyl)-benzo [b] furan (VIa) ⁴⁵⁾

In einem 0,5 l Dreihalskolben wurden unter Rühren und Erwärmen 7,8 g (0,142 Mol) Kaliumhydroxid in 0,1 l Spiritus gelöst und in die Lösung 20,1 g (0,1 Mol) 5-Brom-salicylaldehyd ⁷¹⁾ eingetragen. Nach Zusatz der heißen Lösung von 27,8 g (0,1 Mol) ω , 4-Dibrom-acetophenon ⁵⁰⁾ in 0,1 l Spiritus erhitzte man 3 Stdn. am Rückfluß, wobei sich ein kristallines Produkt abschied, das nach dem Erkalten des Ansatzes auf einer Nutsche gesammelt und mit 50 ml Spiritus nachgewaschen wurde. Man erhielt nach Trocknung 22 g (58 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 195-196,5°. Eine in Aceton umgelöste Probe kristallisierte in feinen, langen Nadeln, die von 196-197° schmolzen (Lit. Schmp. 194° ⁴⁵⁾). Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittelgemisch Cyclohexan / Benzol, 85 + 15, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im kurzwelligen UV-Licht einen dunklen Fleck mit R_F 0,6.

5-Cyano-2-(4'-cyano-benzoyl)-benzo [b] furan (VIIa)

3,8 g (0,01 Mol) VIa und 7,2 g (0,08 Mol) Kupfer(I)-cyanid wurden mit 15 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtm Chinolin und Siedesteinchen in einem Reagenzglas, 18,5 cm lang, Durchmesser 2,5 cm, unter Stickstoff 2 Stdn. in einem Luftbad bei 255-260° erhitzt.

Nach dem Erkalten arbeitete man den Ansatz, wie bei Vd beschrieben, auf. Es wurde 1 g (36,8 % d. Th.) hellgelbes Produkt vom Schmp. 187-191° erhalten. Nach zweimaligem Umlösen in Eisessig wurden 0,7 g (25,8 %) VIIa in farblosen, sehr kleinen Nadeln erhalten, die bei 193-195° schmolzen. Eine Probe von 0,1 g, die man aus 10 ml Spiritus kristallisierte, schmolz unverändert. Das Dunnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol / Eisessig, 95 + 5, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen Fleck mit R_F 0,5.

$C_{17}H_8N_2O_2$	(272,27)	Ber.: C = 74,98 %	H = 2,97 %
		Gef.: C = 75,19 %	H = 2,97 %

5-Amidino-2-(4'-amidino-benzoyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid

(VIIb)

1,35 g (5 mMol) VIIa löste man unter Feuchtigkeitsausschluß in einer trockenen Gaswaschflasche in einer Mischung aus 70 ml über Kalziumchlorid aufbewahrtm Chloroform und 5 ml (90 mMol) absol. Alkohol. Durch eine Glasfritte leitete man 2 Stdn. lang trockenes Chlorwasserstoffgas in die Lösung ein, die nach Sättigung mit Chlorwasserstoff in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt wurde. Der Ansatz wurde 7 Tage lang mechanisch geschüttelt. Die klare Lösung wurde am Rotationsverdampfer bei 30-40° Wasserbadtemperatur eingedampft; der gelbliche Rückstand löste sich glatt in 0,1 l absol. Alkohol. Diese Lösung gab man in eine trockene 0,2 l Sektflasche, die sorgfältig verschlossen liegend 1 Woche lang mechanisch geschüttelt wurde, wobei nach 2 Tagen eine Niederschlagsbildung beobachtet wurde. Man sammelte auf einer Nutsche die farblose Fällung, die anschließend in einem Mörser mit 25 ml 2n Salzsäure angeteigt und fein

verrieben wurde. Man nutschte erneut ab und löste das Reaktionsprodukt in etwa 2 l Wasser von 20° auf und fällte durch Einrühren von 50 ml konz. Salzsäure hellgelbe Flocken. Das abgenutschte Produkt trocknete man 24 Std. i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid sowohl bei 20° als auch in der Trockenpistole bei 90°. Man erhielt 1,3 g (68,5 % d. Th.) VIIb als hellgelbes Pulver, das nach Sintern bei 210° von 230-235° unter Zersetzung schmolz.

23,3 mg Substanz: 1,525 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,800$

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (379,26) Ber. Äquivalentgewicht : 189,6

Gef. Äquivalentgewicht : 188,7

2) Diamidine des 2-Benzyl-benzo [b] furans

5-Brom-2-(4'-brom-benzyl)-benzo [b] furan (VIIIa)

In einem 0,2 l Erlenmeyerkolben wurden unter Kühlung im Eisbad 18,7 g (0,14 Mol) Aluminiumchlorid in 0,1 l getrocknetem Äther gelöst; diese Lösung ließ man zu der Suspension von 2,6 g (0,07 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 60 ml getrocknetem Äther in einem 0,5 l Dreihalskolben unter mechanischem Rühren und Feuchtigkeitsausschluß zutropfen. Anschließend wurden in mehreren Portionen 15,2 g (0,04 Mol) trockenes, gepulvertes VIa während 10 Min. unter Kühlung im Eisbad eingetragen, wobei jede Zugabe eine heftige Reaktion verursachte, begleitet von einer vorübergehenden Gelbfärbung. Danach erhitze man 1 Stde. am Rückfluß. Der erkaltete Ansatz wurde nun erneut in ein Eisbad gestellt, vorsichtig mit Wasser zersetzt, mit 2 n

Schwefelsäure angesäuert und in einen 1 l -Scheidetrichter überführt. Nach Abtrennen der Ätherphase wurde die wäßrige Phase erschöpfend mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Vertreiben des Lösungsmittels blieb ein gelbliches Öl, das im Kühlschrank völlig erstarrte. Nach Umlösen in Spiritus erhielt man 11 g (75 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 76-78°. Zweimaliges Kristallisieren einer Probe von 0,2 g aus 10 ml Spiritus erhöhte den Schmp. von VIIIa auf 78-80°. Dünnschichtchromatographisch war in Cyclohexan / Benzol, 85 + 15, als Fließmittel nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung ein rosa Fleck mit R_F 0,7 zu sehen.

5-Cyano-2-(4'-cyano-benzyl)-benzo [b] furan (IXa)

3,7 g (0,01 Mol) VIIIa und 7,2 g (0,08 Mol) Kupfer (I)-cyanid wurden in einem Reagenzglas, 18,5 cm lang, 2,5 cm Durchmesser, in 15 ml Chinolin zwei Stdn. unter Stickstoffatmosphäre in einem Luftbad bei 255-260° in mäßigem Sieden gehalten. Die wie bei IVd durchgeführte Aufarbeitung lieferte nach Eindampfen des Eluates 1. Vak. und Kristallisation des verbliebenen Rückstandes aus 0,1 l Spiritus 1,2 g (52 % d.Th.) IXa in fast farblosen Kristallblättchen vom Schmp. 155-157°. Nochmaliges Kristallisieren einer Analysenprobe von 0,2 g aus 10 ml Spiritus erbrachte keine Änderung des Schmp. mehr. Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, als Fließmittel ließ nach Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen violetten Flecken mit R_F 0,3 erkennen.

$C_{17}H_{10}N_2O$ (258, 28)

Ber.: C = 79,06 %

H = 3,90 %

Gef.: C = 78,78 %

H = 3,83 %

5-Amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid (IXb)

1,15 g (4,3 mMol) IXa wurden in 70 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform in einer Gaswaschflasche gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß mit 6 ml (108 mMol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man 2 Stdn. lang durch eine Glasfritte trockenes Chlorwasserstoffgas ein, welches zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure geschickt worden war. Der mit Chlorwasserstoffgas gesättigte Ansatz wurde in eine 0,2 l Sektflasche überführt, die gut verschlossen 6 Tage liegend mechanisch geschüttelt wurde. Das IR-Spektrum einer Probe, die i. Vak. vom Lösungsmittel befreit wurde, zeigte nun keine Nitrilbande bei 2250 cm^{-1} mehr. Die klare, hellgelbe Lösung wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der kristalline Rückstand sofort in 80 ml mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem, absol. Alkohol aufgenommen. Die wiederum in eine 0,2 l Sektflasche überführte Lösung wurde 6 Tage lang mechanisch geschüttelt. Anschließend wurde die trübe Lösung filtriert und das Filtrat i. Vak. bei $30-40^{\circ}$ Wasserbadtemperatur eingedampft. Das zurückbleibende, fast farblose Öl wurde mit 35 ml 2n Salzsäure kräftig geschüttelt und, da eine Fällung ausblieb, mit 3 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und in ein Eisbad gestellt. Nach 1 Stde. wurde ein farbloses Produkt abgenutscht, das nach Trocknung über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid 0,7 g (63 % d. Th.) wog und beim Erhitzen ab 180° sinterte, um bei $188-193^{\circ}$ unter Zersetzung zu schmelzen. Eine 24 Stdn. lang bei 90° i. Vak. getrocknete Probe zeigte bei der wasserfreien Titration ein Äquivalentgewicht von 193,5. Deshalb löste man die Substanz in 4 ml Wasser, filtrierte und fällte im Filtrat durch Zugabe von 50 ml Aceton, wobei im Eisbad gekühlt wurde. Durch Abnutschen erhielt man 0,6 g (54,1 % d. Th.) IXb als fast farbloses, kristallines Pulver, das nach vorherigem Sintern unter Zersetzung bei $198-204^{\circ}$ schmolz.

20,0 mg Substanz: 1,355 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,800$

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (365,28) Ber. Äquivalentgewicht : 182,6

Gef. Äquivalentgewicht : 184,8

5-Brom-3-methyl-2-(4'-brom-benzoyl)-benzo [b] furan (VIb) ⁵¹⁾

8,6 g (0,04 Mol) 5-Brom-2-hydroxy-acetophenon ⁴⁹⁾ wurden in einem 0,25 l Dreihalskolben in 40 ml Spiritus gelöst und die heiße Lösung von 11,2 g (0,04 Mol) ω ,4-Dibrom-acetophenon ⁵⁰⁾ in 40 ml Spiritus hinzugefügt. Nach Zugabe von 1,6 g (0,04 Mol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser wurde unter mechanischem Rühren 1 1/2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten sammelte man das ausgefallene Reaktionsprodukt auf einer Nutsche unter Nachwaschen mit wenig Spiritus. Das getrocknete, gelbliche, amorphe, von 127-130° schmelzende Produkt wog 7,5 g (47,6 % d.Th.) und wurde in Eisessig umgelöst. Man erhielt 6 g (41,3 % d.Th.) farblose Kristallblättchen vom Schmp. 130-132°. Zweimaliges Kristallisieren einer Probe aus dem gleichen Lösungsmittel erhöhte den Schmp. auf 133-135°. (Lit. Schmp. 125° ⁵¹⁾). Dünnschichtchromatographisch sah man in dem Fließmittelgemisch Cyclohexan / Benzol, 85 + 15, nach Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen Fleck mit R_F 0,3.

5-Brom-3-methyl-2-(4'-brom-benzyl)-benzo [b] furan (VIIIb)

Man löste im Eisbad in einem gekühlten 0,2 l Erlenmeyerkolben 18,7 g (0,14 Mol) Aluminiumchlorid in 0,1 l getrocknetem Äther.

Diese Lösung ließ man zu einer im Eisbad auf unter 5° gekühlten Suspension von 2,6 g (0,07 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 60 ml getrocknetem Äther in einem 0,5 l Dreihalskolben unter mechanischem Rühren zutropfen. Anschließend wurden 15,7 g (0,04 Mol) VIb in kleinen Anteilen während 10 Min. unter mechanischem Rühren und Kühlung des Reaktionsgefäßes im Eisbad zugefügt, wobei jede Zugabe eine lebhafte Reaktion und vorübergehende Gelbfärbung der Lösung verursachte. Danach erhitze man 2 Stdn. am Rückfluß. Die bei VIIa näher beschriebene Aufarbeitung erbrachte nach Umlösen des gelbstichtigen Rohproduktes in wenig Eisessig 12,5 g (82,2 % d. Th.) fast farblose Kristalle vom Schmp. $96-98^{\circ}$. Eine aus Eisessig unter Zusatz von Kohlepulver kristallisierte Probe lieferte farblose, glänzende Kristalle von VIIb, die bei $97-98,5^{\circ}$ schmolzen. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittelgemisch Cyclohexan / Benzol, 85 + 5, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung einen Flecken mit R_F 0,7.

3-Methyl-5-cyano-2-(4'-cyano-benzyl)-benzo [b] furan (IXc)

Die fein verriebene Mischung aus 3,8 g (0,01 Mol) VIIIb und 7,2 g (0,08 Mol) Kupfer (I)-cyanid wurde in einem Reagenzglas, Länge 18,5 cm, Durchmesser 2,5 cm, in dem 15 ml Chinolin und Siedesteinchen vorgelegt waren, eingetragen. Der Ansatz wurde unter Stickstoff 1 Stde. in einem Luftbad erhitzt, dessen Temperatur bei $260-265^{\circ}$ gehalten wurde. Die erkaltete, erstarrte, braune Schmelze arbeitete man, wie bei IXa beschrieben auf. Es wurden 3,8 g (70 % d. Th.) eines nahezu farblosen, kristallinen Produktes vom Schmp. $163-165^{\circ}$ gewonnen. Nach Umlösen in 0,3 l Spiritus unter Zusatz von

Kohlepulver erhielt man 3,1 g (57,2 % d. Th.) farblose Kristalle, die bei 164-165,5° schmolzen. Eine nochmalige Kristallisation einer Probe von 0,2 g aus 10 ml Spiritus erhöhte den Schmp. der farblosen Nadeln von IXc auf 165-166°. Dünnschichtchromatographisch war in Benzol als Fließmittel nach Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein Fleck mit R_F 0,3 zu sehen.

$C_{18}H_{12}N_2O$ (272,31)	Ber.:	C = 79,39 %	H = 4,44 %
	Gef.:	C = 79,12 %	H = 4,29 %

3-Methyl-5-amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-benzo [b] furan-
dihydrochlorid (IXd)

In einer Mischung von 80 ml über Kalziumchlorid aufbewahrttem Chloroform und 10 ml (180 mMol) absol. Alkohol löste man unter Feuchtigkeitsausschluß in einer Gaswaschflasche 1,9 g (7 mMol) IXc. Anschließend leitete man in dieses Gefäß durch eine Glasfritte 2 Stdn. lang trockenes Chlorwasserstoffgas, das zum Trocknen durch eine mit konz. Schwefelsäure gefüllte Gaswaschflasche geleitet wurde. Die chlorwasserstoffgesättigte Lösung wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und 7 Tage mechanisch geschüttelt. Danach dampfte man die klare Lösung i. Vak. zur Trockne ein, nahm den farblosen Rückstand in 0,1 l mit trockenem Ammoniakgas gesättigten, absol. Alkohol auf und füllte die entstandene Lösung in eine trockene 0,2 l Sektflasche. Die zugebundene, liegende Flasche wurde 10 Tage mechanisch geschüttelt. Anschließend filtrierte man die getrübbte Lösung, dampfte das gelblich gefärbte Filtrat i. Vak. ein und schüttelte den festen Rückstand mit 20 ml 2n Salzsäure an, wobei sich das blaßgelb gefärbte Dihydrochlorid bildete. Die Suspension wurde in einem Mör-

ser verrieben, abgenutscht und der Nutschenrückstand in 9 ml Wasser gelöst. Nachdem man von einem kleinen, wasserunlöslichen Anteil abfiltriert hatte, fällte man aus dem klaren Filtrat durch Zusatz von 1 ml konz. Salzsäure ein farbloses, kristallines Produkt, das abgenutscht, mit 10 ml 2 n Salzsäure nachgewaschen und 24 Stdn. i. Vak. bei 20° über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid getrocknet wurde. Das fein pulverisierte Kristallinat hielt man anschließend 24 Stdn. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. in der Trockenspistole bei 90°. Es wurden 1,2 g (45,3 % d.Th.) IXdals farbloses Pulver gewonnen, das um 244-247° unter Zersetzung schmolz.

19,6 mg Substanz: 1,40 ml n/10 HClO₄ in Dioxan, F = 0,735

C₁₈H₂₀Cl₂N₄O (379,30) Ber. Äquivalentgewicht : 189,6

Gef. Äquivalentgewicht : 190,5

3) Bis-[5-amidino-benzo [b] furanyl-(2)]-methan

Bis-[5-brom-benzo [b] furanyl-(2)]-keton (X)

4 g (72,5 mMol) Kaliumhydroxid wurden unter Erwärmen und Rühren in 0,3 l Äthanol gelöst und in die Lösung 12,8 g (64 mMol) 5-Brom-salicylaldehyd eingetragen. Nach Auflösung des Aldehyds wurden 20 g (63 mMol) 5-Brom-2-(ω-brom-acetyl)-benzo [b] furan⁵³⁾ zugegeben. Man erhitzte 5 Stdn. die sich nach und nach dickende Suspension unter kräftigem Rühren auf dem siedenden Wasserbad. Nach Zugabe von 0,2 l Äthanol wurde der Ansatz nochmals kurz zum Sie-

den erhitzt und erkalten lassen. Man sammelte das Reaktionsprodukt auf einer Nutsche und wusch zweimal mit je 30 ml Äthanol, anschließend mit Wasser nach. Das bei 100° getrocknete, blaßgelbe Kristallpulver wog 23,6 g (89,5 % d.Th.) und schmolz von 229-231°. Nach Umlösen einer Probe in Eisessig erhielt man feine Nadeln vom Schmp. 231-232°. Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, als Fließmittel zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen violetten Flecken mit R_F 0,6.

Bis-[5-brom-benzo [b] furanyl-(2)]-methan (XI)

Unter Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluß wurden 18,7 g (0,14 Mol) Aluminiumchlorid in 0,1 l trockenem Äther gelöst und diese Lösung zur der Suspension von 2,7 g (0,07 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 0,15 l trockenem Äther zugetropft. Dazu wurden unter Rühren portionsweise 16,8 g (0,04 Mol) X innerhalb einer Viertelstunde eingetragen. Die Reaktion wurde durch zweistündiges Erhitzen zum Rückfluß beendet. Zu der im Eisbad gekühlten Reaktionsmischung tropfte man anfangs vorsichtig 0,35 l 2n Schwefelsäure zu. Anschließend wurde der Ansatz in einen 1 l Scheidetrichter überführt und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit je 50 ml Äther geschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen wurden neutral gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Man erhielt 15 g gelbliches Produkt vom Schmp. 134-138°, das in 0,12 l Eisessig unter Kohlezusatz umgelöst, 13 g (80 % d.Th.) gelbstichiges Kristallpulver vom Schmp. 137-139° lieferte. Nach zweimaligem Umlösen von 1 g Substanz in 8 ml Butanol-(1) schmolzen die anfängenden, farblosen Kristalle bei 138-140°. Dünnschichtchromatogra-

phisch war in dem Fließmittelgemisch Benzol / Eisessig, 95 + 5, nach Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein Fleck mit R_F 0,9 zu erkennen.

Bis- [5-cyano-benzo [b] furanyl-(2)] -methan (XII)

Die in einem Mörser fein verriebene Mischung von 8,1 g (0,02 Mol) XI und 16,1 g (0,18 Mol) Kupfer (I)-cyanid wurde in ein Reagenzglas, Durchmesser 3 cm, Länge 20 cm, gegeben, 30 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtes Chinolin und Siedesteinchen zugesetzt und der Ansatz unter Stickstoff im Luftbad, dessen Temperatur etwa 270° betrug, 45 Min. lang erhitzt, so daß die braune Schmelze mäßig siedete. Der noch flüssige, heiße Ansatz wurde in 0,3 l 2n Salzsäure vorsichtig im Abzug eingegossen, das erstarrte Reaktionsprodukt mit einem Glasstab zerteilt und unter Rühren mittels eines heizbaren Magnetrührers 1/2 Stde. auf 50° erwärmt. Das braune, feinflockige Produkt wurde abgenutscht, nochmals in 0,3 l 2n Salzsäure, wie zuvor angegeben, digeriert, abfiltriert und reichlich mit Wasser nachgewaschen und im Trockenschrank bei 100° getrocknet. Das Rohprodukt kochte man in 0,25 l Chlorbenzol auf und entfernte ungelöste, anorganische Bestandteile durch Abfiltrieren über eine vorgewärmte Nutsche und Saugflasche. Die erkaltete, chlorbenzolige Lösung reinigte man über eine Säule von saurem Aluminiumoxid (Giulini) von 15 cm Länge und 3 cm Durchmesser. Durch dreimaliges Nachgießen von jeweils 0,2 l Chlorbenzol, wurde erschöpfend eluiert. Das fast farblose Eluat engte man am Rotationsverdampfer auf etwa 25 ml ein. Das dabei ausgefallene Produkt wurde nach dem Erkalten abgenutscht und mit 50 ml Äther gewaschen. Es fielen 4,2 g (70,5 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 192-193° an. Nach Umlösen

von 1,5 g in 0,2 l Spiritus erhielt man 1,4 g feine Nadeln, die unverändert schmolzen. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol / Eisessig, 95 + 5, zeigte im UV-Licht nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung einen Flecken mit R_F 0,5.

$C_{19}H_{10}N_2O_2$ (298,31)	Ber.:	C = 76,50 %	H = 3,38 %
	Gef.:	C = 76,03 %	H = 3,46 %

Bis- [5-amidino-benzo [b] furanyl-(2)] -methan-dihydrochlorid (XIII)

In die in einem 1 l Rundkolben bereitete Lösung von 3 g (0,01 Mol) XII in 0,15 l trockenem Chloroform leitete man nach Zusatz von 10 ml (0,18 Mol) absol. Alkohol während etwa 2 Stdn. trockenes Chlorwasserstoffgas durch die Glasfritte einer Gaswaschflasche ein. Die chlorwasserstoffgesättigte Lösung wurde in eine trockene 0,375 l Sektfflasche gefüllt, die zugebunden 7 Tage liegend mechanisch geschüttelt wurde, wobei man nach 2 Tagen eine Fällung beobachtete. Es wurde eine Niederschlagsprobe entnommen, die bei der Analyse im IR-Spektrum keine Nitrilbande mehr zeigte. Jetzt nutschte man den farblosen Niederschlag ab, der mit wenig absol. Äther gewaschen, sofort in eine 0,375 l Sektfflasche eingetragen und mit 0,15 l ammoniakgesättigtem, absol. Alkohol übergossen wurde. Die zugebundene Flasche ließ man liegend 1 Woche lang mechanisch schütteln. Die leicht trübe Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer schonend abdestilliert. Den gelblich gefärbten Rückstand nahm man in 30 ml 5 n Salzsäure auf, überführte die Suspension in einen Mörser, wo diese sorgfältig verrieben wurde. Nach Abfiltrieren und einmaligem Nachwaschen mit 10 ml 2 n Salzsäure wurde das Pro-

dukt 24 Stdn. lang über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. getrocknet. Man gewann 3,4 g (86,5 % d. Th.) blaßgelbes Pulver vom Schmp. 198-206°. Die Substanz wurde in 70 ml Wasser gelöst, mit etwas Kohlepulver versetzt, 5 Min. gerührt und filtriert. Dem Filtrat wurden 5 ml konz. Salzsäure zugesetzt und das ausgefallene Dihydrochlorid nach kurzer Zeit abgenutscht. Es wurde 24 Stdn. i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid bei 20° getrocknet. Man erhielt 2,5 g (63,7 %) fast farblose, leicht verfilzende Nadeln, die bei 201-206° unter Zersetzung schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe 24 Stdn. lang über Kaliumhydroxid und Phosphor (V)-oxid in der Trokenpistole bei 90° gehalten.

23,0 mg Substanz: 1,395 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,806$

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (405,57) Ber. Äquivalentgewicht : 202,8

Gef. Äquivalentgewicht : 204,5

4) Diamidine des mit Benzol oder Benzo [b] furan über Äthylen- oder Äthanbrücken verknüpften Benzo [b] furans

5-Brom-2-carboxy-benzo [b] furan (XIV) ⁵⁷⁾

In einem 1 l Dreihalskolben wurden 16,8 g (0,3 Mol) Kaliumhydroxid unter Erwärmen und Rühren in 0,1 l absol. Äthanol gelöst und in die Lösung 50,3 g (0,25 Mol) 5-Brom-salicylaldehyd ⁷¹⁾ mittels eines Pulvertrichters unter Nachspülen mit 35 ml absol. Äthanol

eingetragen. Zu der orangegelben Lösung tropfte man während 20 Min. 64,5 g (0,27 Mol) frisch destillierten Brommalonsäurediäthylester und erhitze 1 Stde. zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen des Ansatzes wurde die Lösung von 30 g (0,75 Mol) Natriumhydroxid in 0,25 l Wasser zugesetzt und die entstandene, dicke Suspension 1 Stde. kräftig gerührt. Anschließend wurde die Mischung von 75 ml Wasser und 25 ml konz. Schwefelsäure dem Kolbeninhalt zugefügt und erneut unter Rühren und Rückfluß 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von 0,25 l heissem Wasser ließ man den Ansatz über Nacht erkalten. Die ausgefallene Carbonsäure wurde auf der Nutsche gesammelt, mit kaltem Wasser neutral gewaschen und im Trockenschrank bei 100° getrocknet. Man erhielt 42,2 g (70 % d.Th.) farblose, kristalline Säure vom Schmp. 257-259° (Lit. Schmp. 253°⁵⁷).

5-Brom-2-hydroxymethyl-benzo [b] furan (XV)

Zu einer im Eisbad gekühlten Suspension von 4 g (0,105 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 0,35 l getrocknetem Äther wurden unter mechanischem Rühren portionsweise 31,5 g (0,13 Mol) XIV im Verlauf von 10 Min. eingetragen, wobei sich das Reaktionsgemisch zum Sieden erwärmte. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz 2 Stdn. unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Anschließend ließ man in die erkaltete, in einem Eisbad gekühlte Reaktionsmischung vorsichtig 0,3 l 2n Schwefelsäure zutropfen. Die Ätherphase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit gesättigter Natriumbikarbonatlösung und Wasser gewaschen, der Äther über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der hellgelbe, kristalline Rückstand wog 28 g (95 % d.Th.) und schmolz von 90-

98°. Das Rohprodukt wurde gevierteilt; jede Portion wurde im 1 l Erlenmeyerkolben mehrfach mit Wasser unter Zusatz von Kohlepulver ausgekocht und die Lösungen vom öligen Rückstand abdekantiert und durch einen Heißwassertrichter filtriert. Aus den Filtraten erhielt man 20,5 g (70 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 100-103°. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol zeigte im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung einen dunklen Fleck mit R_F 0,3.

5-Brom-2-chlormethyl-benzo [b] furan (XVI)

Zu einer im Eisbad auf 0-5° abgekühlten Lösung von 17 g (0,075 Mol) XV in 0,25 l absol. Äther, dem 3 Tropfen über Kaliumhydroxid destilliertes Pyridin zugegeben worden waren, tropfte man unter mechanischem Rühren im Verlauf von 2 Stdn. die Mischung von 15,5 g (0,13 Mol) frisch erst über Chinolin und dann über Leinöl destilliertem Thionylchlorids und 30 ml absol. Äther derart zu, daß die Reaktionstemperatur 5° nicht überschritt. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch 4 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, anschließend die gelbe, ätherische Lösung in einen 1 l Scheidetrichter filtriert, zweimal mit je 0,2 l Wasser, 0,2 l 1n Natronlauge und anschließend viermal mit jeweils 0,2 l Wasser neutral gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen der Ätherlösung i. Vak. erhielt man 17,3 g (94 % d. Th.) hellgelbes, kristallines Produkt, das von 57-61° schmolz. Eine in Spiritus / Wasser, 7 + 3, unter Zusatz von Kohle umgelöste Probe lieferte farblose, glänzende Kristallblättchen vom Schmp. 63-65°. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol / Eisessig, 95 + 5, zeigte, mit Natrium-Fluoresceinlösung besprüht, im UV-Licht einen Fleck mit R_F 0,8.

[5-Brom-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -triphenyl-
phosphoniumchlorid (XVII)

11 g (0,045 Mol) XVI und 13,2 g (0,05 Mol) in Spiritus umgelöstes Triphenylphosphin wurden in 60 ml Xylol 1 1/2 Stdn. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten des Ansatzes wurde das ausgefallene Reaktionsprodukt abgenutscht und auf der Nutsche mehrmals mit Benzol und getrocknetem Äther gewaschen. Das getrocknete, hellgelbe Rohprodukt, das 18 g wog, wurde zweimal in je 35 ml absol. Alkohol gelöst und jeweils durch Zusatz von absol. Äther gefällt. Man erhielt 16 g (70 % d. Th.) farbloses Kristallpulver vom Schmp. 259-264°.

191,1 mg Substanz: 3,69 ml n/10 AgNO₃ , F = 1,000

C₂₇H₂₁BrClOP (507,82) Ber.: Cl = 2,6 %

Gef.: Cl = 2,6 %

trans-1- [5'-Brom-benzo [b] furanyl-(2')] -2-(4'-brom-phenyl)-
äthylen (XVIIIa)

10,2 g (0,02 Mol) XVII und 4,8 g (0,026 Mol) 4-Brom-benzaldehyd wurden unter Rühren in 15 ml Methanol gelöst und 20 ml einer 1 m Natriummethylatlösung während 10 Min. zugetropft. Es wurde 1/2 Stde. gerührt und anschließend 7 g (92,5 % d. Th.) eines amorphen, hellgelben Produktes vom Schmp. 182-192° abgenutscht. Eine Probe wurde in Eisessig unter Zusatz von Kohlepulver umgelöst. Man erhielt blaßgelbe, glänzende Nadeln, die von 196-198° schmolzen. Eine weitere Kristallisation erbrachte keine Änderung des Schmelz-

punktes. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittelgemisch Cyclohexan / Benzol, 85 + 15, zeigte im UV-Licht einen blaugrün fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,7.

trans-1- [5'-Cyano-benzo [b] furanyl-(2')] -2-(4'-cyano-phenyl)-
äthylen (XVIIIc)

3,8 g (0,01 Mol) rohes XVIIIa vom Schmp. 182-192⁰ und 7,6 g (0,085 Mol) Kupfer (I)-cyanid wurden fein verrieben, die Mischung in ein Reagenzglas, Durchmesser 3 cm, Länge 20 cm, gegeben, 15 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtes Chinolin und Siedesteinchen zugesetzt, und der Ansatz unter Stickstoff 1 1/2 Stdn. in einem Paraffinbad, dessen Temperatur etwa 260⁰ betrug, erhitzt. Die noch heiße, braune Schmelze wurde vorsichtig im Abzug in 0,15 l 2 n Salzsäure, welche mittels eines heizbaren Magnetrührers gerührt wurde, eingetragen und 1/2 Stde. bei 50⁰ weitergerührt. Das ockerfarbene, feinflockige Produkt nutschte man ab, rührte es nochmals in 0,15 l auf 50⁰ erwärmte 2 n Salzsäure 1/2 Stde. lang und nutschte unter Nachwaschen mit Wasser ab. Nach Trocknung bei 100⁰ löste man das Reaktionsprodukt in 0,4 l Chlorbenzol unter mäßigem Erwärmen und reinigte die Lösung über eine Säule von saurem Aluminiumoxid, (GIULINI), Länge 12 cm, Durchmesser 2,5 cm. Es wurden noch zweimal je 0,1 l Chlorbenzol auf die Säule nachgegossen. Das hellgelbe Eluat wurde i. Vak. am Rotationsverdampfer auf etwa 20 ml eingengt. Anderntags sammelte man auf einer Nutsche 1,65 g (61 % d. Th.) gelbes Kristallisat vom Schmp. 259-261⁰, das in 13 ml Chlorbenzol umgelöst, 1,4 g dunkelgelbe, große Nadeln vom Schmp. 260-262⁰ ergab. Eine Analysenprobe von 0,2 g, die man aus 6 ml Eis-

essig kristallisierte, schmolz unverändert. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol / Eisessig, 95 + 5, zeigte im UV-Licht einen kräftig blau fluoreszierenden Flecken mit R_F 0,6.

$C_{18}H_{10}N_2O$ (270, 29)	Ber.:	C = 79,98 %	H = 3,73 %
	Gef.:	C = 79,44 %	H = 3,74 %

trans-1- [5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -2-(4'-amidino-phenyl)-
äthylen-dihydrochlorid (XVIIIe)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden 0,8 g (3 mMol) XVIIIc in einer trockenen Gaswaschflasche in der Mischung von 5 ml (90 mMol) absol. Äthanol und 60 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform gelöst. In den Ansatz leitete man 1 1/2 Stdn. lang trockenes Chlorwasserstoffgas ein, das zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure geschickt worden war. Die chlorwasserstoffsättigte Lösung wurde in einer trockenen 0,2 l Sektflasche 10 Tage lang mechanisch geschüttelt. Anschließend nutschte man den gelben Niederschlag über ein Hartfilter ab, der zweimal mit 10 ml absol. Äther nachgewaschen, sofort in eine trockene 0,2 l Sektflasche eingetragen und mit 90 ml absol. , mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem Äthanol übergossen wurde. Die zugebundene, liegende Flasche ließ man 8 Tage mechanisch schütteln. Anschließend nutschte man den gelben Niederschlag über ein Hartfilter ab, teigte ihn mit 15 ml 2n Salzsäure an, sammelte erneut auf einer Nutsche, wobei mit je 5 ml 2n Salzsäure zweimal nachgewaschen wurde. Das gelbe Reaktionsprodukt trocknete man 24 Stdn. i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid bei 20° und in gleicher Weise in der Trockenpistole bei 90°. Man erhielt 0,7 g (62 % d. Th.) tiefgelb gefärbtes XVIIIe, das bis 360° nicht schmolz.

20,1 mg Substanz: 1,43 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,729$

58,8 mg Substanz: 3,02 ml n/10 AgNO_3 , $F = 1,028$

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (377,29) Ber.: Äquivalentgewicht = 188,6 Cl = 18,8 %

Gef.: Äquivalentgewicht = 192,8 Cl = 18,7 %

trans-1- [5'-Brom-benzo [b] furanyl-(2')] -2-methyl-2-(4'-brom-phenyl)-äthylen (XVIIIb)

5,1 g (0,01 Mol) XVII und 2,0 g (0,01 Mol) 4-Brom-acetophenon wurden in einem 0,1 l Dreihalskolben unter Rühren in 10 ml Methanol gelöst und während 10 Min. mit 10 ml einer 1 m Natrium-methylatlösung tropfenweise versetzt. Man rührte 2 Stdn., danach saugte man 2,2 g (56 % d. Th.) eines blaßgelben Produktes ab, das mit 4 ml eiskaltem Methanol, anschließend mit Wasser nachgewaschen wurde. Das getrocknete, hellgelbe Reaktionsprodukt sinterte ab 93° und schmolz zwischen $111-124^\circ$. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte mit dem Fließmittel Methanol im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Flecken mit R_F 0,7. Eine Probe von 0,2 g des angefallenen cis-trans-Isomerengemisches löste man in 10 ml Benzol und kochte nach Zugabe eines Kristallblättchens Jod $2\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß. Die abgekühlte, mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung extrahierte Lösung dampfte man nach Schütteln mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat zur Trockne ein. Den gelblichen Rückstand löste man in 15 ml Spiritus unter Zusatz von Kohlepulver um. Das farblose Kristallpulver schmolz von $120-123^\circ$. Weitere zwei Kristallisationen aus 7 ml Spiritus erhöhten den Schmp. auf $124-125^\circ$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}$ (392,12)

Ber.: Br = 40,76 %

Gef.: Br = 41,99 %

trans-1- [5'-Cyano-benzo [b] furanyl-(2)] -2-methyl-2-
(4'-cyano-phenyl)-äthylen (XVIIIId)

5,1 g (13 mMol) cis-trans-Isomerengemisch XVIIIb vom Schmp. 111-124^o wurden mit 10,3 g (115 mMol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung in ein Reagenzglas, Länge 20 cm, Durchmesser 3 cm, gegeben, 20 ml Chinolin und Siedesteinchen zugesetzt und der Ansatz unter Stickstoff im Luftbad, dessen Temperatur etwa 270^o betrug, 45 Min. lang im mäßigen Sieden gehalten. Die noch heiße, braune Schmelze trug man vorsichtig unter Rühren mittels eines heizbaren Magnetrührers in 0,25 l 2n Salzsäure ein und erwärmte auf 50^o. Nach einer halben Stde. nutschte man das hellbraune, feinflockige Produkt ab, rührte es erneut in 0,25 l auf 50^o erwärmte 2n Salzsäure 1/2 Stde. lang und filtrierte unter Nachwaschen mit Wasser ab. Nach Trocknung bei 100^o nahm man das Reaktionsprodukt auf in 0,4 l Chloroform, kochte kurz auf und nutschte über eine vorgewärmte Nutsche und Saugflasche ab. Das so von anorganischen Bestandteilen befreite Filtrat dampfte man am Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Das hellbraune Rohprodukt, das 3,4 g wog, wurde unter Erwärmen in 0,5 l Chlorbenzol gelöst und die Lösung über eine Säule von Aluminiumoxid von 12 cm Länge und 2,5 cm Durchmesser gereinigt. Es wurde solange heißes Chlorbenzol portionsweise nachgegossen, bis das Eluat im UV-Licht nur noch schwach fluoreszierte. Nach Eindampfen des blaßgelb gefärbten Eluates am Rotationsverdampfer erhielt man 2,9 g (78,4 % d. Th.) hellgelb gefärbte Kristalle vom Schmp. 198-202^o. 1,7 g löste man zweimal in 20 ml Chlorbenzol um, wobei der Schmelzpunkt der anfallenden Kristalle auf 202-204^o stieg. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol / Eisessig, 95 + 5, zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Flecken mit R_F 0,5. Eine Probe von 0,2 g, die man aus 4 ml p-Xylol kristallisierte, erbrachte gelbe Kristalle, die unverändert schmolzen.

$C_{19}H_{12}N_2O$	(284, 32)	Ber. :	C = 80, 27 %	H = 4, 25 %
		Gef. :	C = 80, 16 %	H = 4, 14 %

trans-1- [5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -2-methyl-2-(4'-amidino-phenyl)-äthylen-dihydrochlorid (XVIII f)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden 1,4 g (5 mMol) XVIII d in 0,1 l über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform in einer trockenen Gaswaschflasche gelöst und 5 ml (90 mMol) absol. Äthanol zugesetzt. In diese Mischung leitete man durch eine Glasfritte trockenes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung etwa 1 1/2 Stdn. lang ein und überführte anschließend den Ansatz in eine trockene 0,2 l Sektflasche. Die zugebundene, liegende Flasche ließ man 6 Tage lang mechanisch schütteln. Anschließend wurde der entstandene, gelbe Niederschlag über ein Hartfilter abgenutscht, mit 20 ml getrocknetem Äther nachgewaschen, in eine trockene 0,2 l Sektflasche eingetragen und mit 0,1 l absol. ammoniakgesättigtem Äthanol übergossen. Der Ansatz wurde eine Woche lang mechanisch geschüttelt. Man nutschte das blaßgelbe Reaktionsprodukt über ein Hartfilter ab, das in einer Reibschale mit 30 ml 2 n Salzsäure angeteigt und verrieben wurde. Man sammelte das gelbe Produkt auf einer Nutsche und wusch mit 2 mal 15 ml 2 n Salzsäure nach. Die i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid 24 Stdn. bei 20° getrocknete Substanz wurde zur Entfernung der letzten Reste Chlorwasserstoff und Wasser 24 Stdn. i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid gehalten. Man gewann 1,55 g (79,3 % d. Th.) gelb gefärbtes Diamidin-dihydrochlorid, das bis 360° nicht schmolz. XVIII f löste sich in Wasser bei 20° zu etwa 1,5 % zu einer am Tageslicht blau fluoreszierenden Lösung.

12,9 mg Substanz: 0,99 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,668$

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (391,32) Ber. Äquivalentgewicht : 195,6

Gef. Äquivalentgewicht : 195,0

5-Brom-2-formyl-benzo [b] furan (XIXa)

100 g (1,15 Mol) Mangandioxid, hergestellt ⁵⁹⁾ durch 18-stündiges Erhitzen von Mangancarbonat im Luftstrom bei $260-280^\circ$, wurden zügig in eine im Eisbad gekühlte 0,7 l Sektflasche, in der 0,3 l Äther vorgelegt worden waren, eingetragen, die Flasche verschlossen und kurz kräftig geschüttelt, um Zusammenballungen des Oxydationsmittels zu vermeiden. Nach Zugabe von 26 g (0,115 Mol) XV wurde der Ansatz 4 Tage liegend mechanisch geschüttelt. Die Suspension wurde zur Entfernung der anorganischen Bestandteile über Celite abgenutscht und mit 2×50 ml Äther nachgewaschen. In 0,3 l Äther extrahierte man den Nutschenrückstand durch weiteres, eintägiges Schütteln in der zuvor benutzten Flasche. Es wurde über eine Schicht von Celite abgenutscht und mit 0,1 l Äther nachgewaschen. Die vereinigten, gelben Ätherlösungen wurden am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Man erhielt 18 g gelbes, körniges Kristallinat vom Schmp. $123-128^\circ$, das man in 30 ml Eisessig unter Zusatz von Kohlepulver umlöst. Der Schmp. der anfallenden, gelben Kristalle stieg auf $128-129,5^\circ$, die Ausbeute betrug 15,4 g (60 % d.Th.). Eine Probe, die noch zweimal aus wenig Eisessig kristallisiert worden war, schmolz bei $129-130^\circ$. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung in Benzol / Eisessig, 95 + 5, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunkelvioletten Flecken mit R_F 0,6.

trans-1, 2-Bis- [5'-brom-benzo [b] furanyl-(2')] -äthylen (XXa)

2,7 g (12 mMol) XIXa und 6 g (12 mMol) XVII löste man unter Erwärmen in 35 ml Methanol. In die wieder auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung tropfte man im Verlauf von 5 Min. unter Rühren 12 ml einer 1 m Natriummethylatlösung zu. Nach 1 Stde. Rühren nutschte man 4,5 g (89,5 % d. Th.) eines amorphen, gelben Produktes ab, das mit wenig Methanol nachgewaschen wurde. Das Rohprodukt sinterte bei 198° und war bei 260° durchgeschmolzen. Nach 2 1/2 -stündigem Kochen mit einem Jodkristall in 40 ml p-Xylol erhielt man nach dem Erkalten der Lösung 3,7 g (73,5 % d. Th.) gelbe, feine Nadeln vom Schmp. 266-269°. Dünnschichtchromatographisch war im Fließmittelgemisch Benzol / Eisessig, 95 + 5, im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,6 zu sehen. Zur Analyse kristallisierte man 0,5 g Substanz aus 13 ml p-Xylol; der Schmp. zeigte keine Änderung.

$C_{18}H_{10}Br_2O$ (418, 11)

Ber.: Br = 38,23 %

Gef.: Br = 38,58 %

trans-1, 2-Bis- [5'-cyano-benzo [b] furanyl-(2')] -äthylen (XXc)

4,2 g (10 mMol) Rohprodukt von XXa und 8,4 g (94 mMol) Kupfer (I)-cyanid wurden in einer Reibschale fein verrieben, die Mischung in ein Reagenzglas, Länge 18 cm, Durchmesser 2,5 cm, gegeben und 17 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtes Chinolin und Siedesteinchen zugefügt. Der Ansatz wurde 1 Stde. unter Stickstoff in einem auf 275-285° erhitzten Luftbad im Sieden gehalten. Die noch

heiße, braune Schmelze wurde in 0,25 l 2n Salzsäure vorsichtig im Abzug eingegossen und 1 Stde. auf einem heizbaren Magnetrührer bei 50° gerührt. Das hellbraune, feinflockige Produkt wurde abgenütscht, auf der Nutsche mit 0,1 l 2n Salzsäure und reichlich Wasser bis zur neutralen Reaktion des Filtrates gewaschen, in 0,1 l 20 Prozent. Natriumcyanidlösung eingetragen und 1/2 Stde. bei etwa 50° digeriert. Den braunen Rückstand filtrierte man unter Nachwaschen mit Wasser ab und nahm ihn in 70 ml einer Mischung von 70 Prozent. Äthylendiamin und Wasser, 3 + 7, auf. Nach einhalbstündigem Digerieren sammelte man den gelbbraunen Rückstand auf einer Nutsche. Das mit Wasser gewaschene und getrocknete Rohprodukt wurde dreimal in jeweils 0,1 l Dimethylformamid umgelöst. Man erhielt 1,55 g (50 % d. Th.) gelbes Kristallinat vom Schmp. 340-343°. Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, als Fließmittel zeigte unter dem UV-Licht einen kräftig blau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,5. Zur Analyse wurden 0,1 g aus 6 ml Dimethylformamid kristallisiert. Die anfallenden, gelben Nadeln schmolzen bei 341-343°.

$C_{20}H_{10}N_2O_2$ (310,31)	Ber.:	C = 77,41 %	H = 3,25 %
	Gef.:	C = 77,15 %	H = 3,46 %

trans-1,2-Bis- [5'-amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -äthylen-
dihydrochlorid (XXe)

In einem trockenen 0,5 l Rundkolben suspendierte man 1,25 g (4 mMol) XXe in einer Mischung von 5 ml (90 mMol) absol. Alkohol und 0,1 l über Kalziumchlorid getrocknetem Nitrobenzol. In diesen Ansatz leitete man durch eine Glasfritte einer Gaswaschflasche 3 Stdn. lang trockenes Chlorwasserstoffgas ein. Die mit Chlorwasser-

stoff gesättigte Suspension goß man in eine trockene 0,375 l Sektflasche, die zugebunden 8 Tage lang liegend mechanisch geschüttelt wurde. Anschließend nutschte man den Niederschlag über ein Hartfilter ab und wusch mit 2 x 25 ml getrocknetem Äther nach. Das gelbe Reaktionsprodukt wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche gegeben, mit 0,12 l absol., ammoniakgesättigtem Alkohol übergossen und der Ansatz 8 Tage lang mechanisch geschüttelt. Man nutschte den gelben Niederschlag über ein Hartfilter ab, verrieb ihn in einem Mörtel mit 30 ml 2n Salzsäure, nutschte wiederum ab, wobei zweimal mit je 10 ml 2n Salzsäure nachgewaschen wurde. Das gelbe Produkt trocknete man 24 Stdn. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei 20°, danach 24 Stdn. i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid in einer Trockenpistole bei etwa 90°. Man erhielt 1,5 g (90 % d. Th.) gelb gefärbtes XXe, das bis 360° sich weder zersetzte noch schmolz, und eine Wasserlöslichkeit bei 20° unter 0,05 % zeigte.

63,5 mg Substanz: 2,65 ml n/10 HClO_4 in Eisessig, $F = 1,1365$

Indikator: α -Naphtholbenzein

43,7 mg Substanz: 2,02 mg n/10 AgNO_3 , $F = 1,028$

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (417,31) Ber.: Äquivalentgew. = 208,6 Cl = 17,0 %

Gef.: Äquivalentgew. = 210,8 Cl = 16,8 %

trans-1-Methyl-1,2-bis-[5'-brom-benzo [b] furanyl-(2')] -
äthylen (XXb)

10,2 g (0,02 Mol) XVII und 4,8 g (0,02 Mol) XIXb löste man in 0,2 l Methanol. Unter Rühren wurden während 10 Min. 20 ml einer 1 m Natriummethylatlösung zugetropft, wobei ein gelbes

Reaktionsprodukt sogleich ausflockte, das nach einstündigem Rühren abgenutscht und mit wenig Methanol nachgewaschen wurde. Das bei 80° getrocknete, gelbe, amorphe Produkt wog 7,2 g (83,4 % d. Th.) und schmolz zwischen 190-229°. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol / Eisessig, 95 + 5, zeigte im UV-Licht einen schwach gelb fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,9. 1,2 g Rohprodukt wurden in 40 ml p-Xylol zusammen mit einem Jodkristall 2 1/2 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Aus der Lösung kristallisierten beim Erkalten 0,9 g (62,6 % d. Th.) gelbe, kleine Nadeln, die bei 245-247° schmolzen. Zweimaliges Umlösen einer Probe in p-Xylol erhöhte den Schmelzpunkt auf 247-248°.

trans-1-Methyl-1,2-bis-[5'-cyano-benzo [b] furanyl-(2')] -
äthylen (XXd)

Die fein verriebene Mischung von 8,6 g (0,02 Mol) cis-trans-Isomerengemisch XXb vom Schmp. 190-229° und 17 g (0,19 Mol) Kupfer (I)-cyanid wurden zusammen mit 45 ml Chinolin und Siedesteinchen in einem 20 cm langen Reagenzglas, Durchmesser 3 cm, unter Stickstoff in einem auf 270-280° erhitzten Luftbad 50 Min. in mäßigem Sieden gehalten. Unter dem Abzug wurde der heiße Ansatz in 0,4 l 2 n Salzsäure gegossen und 1/2 Stde. mittels eines heizbaren Magnetrührers bei 50° gerührt. Die hellbraune, feinflockige Suspension wurde abgenutscht, der Filtrerrückstand mit Wasser nachgewaschen und bei 100° getrocknet. Man kochte das getrocknete Reaktionsprodukt in 0,45 l Chlorbenzol auf und filtrierte über eine vorgewärmte Nutsche und Saugflasche von anorganischen Bestandteilen ab. Der Filtrerrückstand wurde nochmals mit 0,15 l Chlorbenzol extrahiert. Die vereinigten Filtrate wurden nacheinander sofort heiß in ei-

ner Wassermantelsäule von 5 cm Durchmesser, deren Heizwasser durch einen H ö p p l e r - Thermostaten auf 95° gehalten wurde, auf eine 8 cm hohe Schicht Aluminiumoxid gegeben. Mit 0,15 l heißem Chlorbenzol wurde portionsweise eluiert. Aus dem gelbgefärbten Durchlauf erhielt man nach Stehen über Nacht 3,7 g gelbe Kristalle vom Schmp. 269-271°. Nach Einengen der Mutterlauge auf 1/10 des Gesamtvolumens, etwa 75 ml, und zweitägigem Stehenlassen konnten noch 0,7 g Kristallinat vom Schmp. 268-271° gewonnen werden. Insgesamt erhielt man 4,4 g (68 % d.Th.) XXd. Dünnschichtchromatographisch konnte mit dem Fließmittel Benzol / Eisessig, 95 + 5, im UV-Licht ein gelblich fluoreszierender Fleck mit R_F 0,7 erkannt werden. Eine Analysenprobe von 0,1 g löste man in 25 ml p-Xylol um. Die anfallenden, gelben Nadeln schmolzen bei 269-271°.

$C_{21}H_{12}N_2O_2$	(324, 34)	Ber.:	C = 77,76 %	H = 3,73 %
		Gef.:	C = 78,02 %	H = 3,50 %

trans-1-Methyl-1,2-bis-[5'-amidino-benzo [b] furanyl-(2)] -
äthylen-dihydrochlorid (XXf)

2,1 g (6,5 mMol) XXd wurden in einer trockenen Gaswaschflasche in 0,15 l frisch destilliertem Glykolmonomethyläther eingetragen. In die in einem Eisbad gekühlte Suspension leitete man durch ein Gaseinleitungsrohr 4 Stdn. lang trockenes Chlorwasserstoffgas ein. Der in eine trockene 0,375 l Sektflasche überführte, chlorwasserstoffgesättigte Ansatz wurde 16 Tage lang mechanisch geschüttelt. Anschließend wurde die gelbe Suspension in einer präparativen

STOCK - Zentrifuge 1/2 Stde. lang bei 3000 U/min zentrifugiert, der überstehende Glykolmonomethyläther abdekantiert und das gelbe Zentrifugar in 0,2 l ammoniakgesättigtem, absol. Alkohol aufgenommen. Die Suspension wurde in eine 0,375 l Sektflasche gefüllt und 8 Tage mechanisch geschüttelt. Danach sammelte man den Niederschlag auf einem Hartfilter auf einer Nutsche, verrieb diesen nach Anteigen mit 20 ml 2n Salzsäure in einem Mörser, nutschte erneut ab, wobei zweimal mit je 10 ml 2n Salzsäure und zweimal mit 15 ml Aceton nachgewaschen wurde. Man trocknete das gelbe Produkt 24 Stdn. lang i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid bei 20°. Anschließend wurde die fein pulverisierte Substanz 24 Stdn. lang i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid in einer Trockenpistole bei etwa 90° gehalten. Man erhielt 1,9 g (68 % d. Th.) gelbes XXf, das sich bis 360° weder zersetzte noch schmolz. Die Wasserlöslichkeit von XXf bei 20° lag unter 0,05 %.

32,0 mg Substanz: 1,3 ml n/10 HClO_4 in Eisessig, $F = 1,1365$

Indikator : α -Naphtholbenzein

35,8 mg Substanz: 1,55 ml n/10 AgNO_3 , $F = 1,0705$

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (431,33) Ber.: Äquivalentgew. = 215,6 Cl = 16,4 %

Gef.: Äquivalentgew. = 216,6 Cl = 16,6 %

1- [5'-Cyano-benzo [b] furanyl-(2')] -2-(4'-cyano-phenyl)-äthan (XXIa)

1,5 g $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ - Katalysator wurden in einer 0,5 l Schüttelente in 0,2 l Aceton bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nach Zusatz von 1,6 g (6 mMol) XVIIIc wurden bei Normaldruck innerhalb 30 Min. 160 ml (Theorie : 145 ml) Wasserstoff aufgenommen.

Die blaue Fluoreszenz der Lösung war im UV-Licht nicht mehr zu beobachten. Zur Entfernung des Katalysators nutschte man den Ansatz über eine 1 cm dicke Schicht von Celite ab. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verblieb ein gelblicher, kristalliner Rückstand, der in 0,1 l heißem Toluol aufgenommen wurde. Die Lösung wurde sofort auf eine vorgewärmte Säule von basischem Aluminiumoxid (W o e l m) von 15 cm Länge und 2,5 cm Durchmesser gegossen. Mit 0,15 l heißem Toluol wurde portionsweise eluiert. Der fast farblose Durchlauf hinterließ beim Eindampfen ein gelbstichiges Kristallpulver, das in 70 ml Spiritus ungelöst, 1,1 g (67,5 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 152-153,5° ergab. Dünnschichtchromatographisch war in Benzol / Eisessig, 95 + 5, im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung ein dunkler Fleck mit R_F 0,7 zu sehen, der nach kurzem Behandeln mit Bromdämpfen, Besprühen der Platte mit konz. Schwefelsäure und Trocknung bei 120° sich hellrot anfärbte. Zur Analyse kristallisierte man 0,3 g aus 18 ml Spiritus. Der Schmp. der farblosen Kristalle blieb unverändert.

$C_{18}H_{12}N_2O$ (272, 31)	Ber.:	C = 79,39 %	H = 4,45 %
	Gef.:	C = 79,28 %	H = 4,46 %

1- [5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -2-(4'-amidino-phenyl)-
äthan-dihydrochlorid (XXIc)

1,4 g (5 mMol) XXIa wurden unter Feuchtigkeitsausschluß in einer trockenen Gaswaschflasche in 70 ml über Kalziumchlorid aufbewahrtem Chloroform gelöst und 5 ml (90 mMol) absol. Alkohol

hinzugefügt. Durch eine Glasfritte leitete man 2 Stdn. lang trockenes Chlorwasserstoffgas in den Ansatz ein, der nach Sättigung mit Chlorwasserstoff in eine trockene 0,2 l Sektflasche überführt wurde. Die zugebundene, liegende Flasche ließ man 7 Tage lang mechanisch schütteln. Anschließend wurde die klare Lösung i. Vak. eingedampft, wobei ein farbloser, kristalliner Rückstand verblieb, den man in 0,1 l absol., mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem Alkohol aufnahm. Die in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllte, klare Lösung schüttelte man 1 Woche, wobei man bereits nach 12 Stdn. eine farblose Niederschlagsbildung wahrnahm. Das ausgefallene, farblose Produkt sammelte man auf einer Nutsche, teigte in einer Reibschale mit 30 ml 2n Salzsäure an und nutschte erneut unter Nachwaschen mit 10 ml 2n Salzsäure ab. Das farblose Reaktionsprodukt wurde jeweils 24 Stdn. i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid bei 20° und in der Trockenpistole bei 90° getrocknet. Man gewann 1,5 g (79 % d. Th.) farblose, pulverige Substanz, die um 329-331° unter Zersetzung schmolz. XXIIc löste sich in Wasser bei Raumtemperatur zu etwa 4 %.

30,8 mg Substanz: 1,42 ml n/10 HClO_4 in Eisessig, $F = 1,1365$

Indikator : α -Naphtholbenzein

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (379,31)

Ber. Äquivalentgewicht : 189,6

Gef. Äquivalentgewicht : 190,8

1- [5'-Cyano-benzo [b] furanyl-(2')] -2-methyl-2-(4'-cyano-phenyl)-äthan (XXIIb)

1 g $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ - Katalysator wurden in einer 0,5 l Schüttelente in 0,2 l Aceton bis zur Schwarzfärbung unter Aufnahme von

65 ml Wasserstoff vorhydriert. Nach der Zugabe von 2 g (7 mMol) XVIIIId hydrierte man, bis die hellblaue Fluoreszenz der Lösung im UV-Licht nach einer Wasserstoffaufnahme von 390 ml (Theorie : 175 ml) innerhalb von 5 Stdn. nicht mehr zu beobachten war. Der Ansatz wurde zur Entfernung des Katalysators über eine Schicht von Celite abgenutscht. Das Filtrat dampfte man i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand, 2 g blaßgelbes Öl, das beim Stehenlassen kristallisierte, wurde in 80 ml Benzol aufgenommen und die Lösung über eine 10 cm lange Säule von basischem Aluminiumoxid (Woelm), deren Durchmesser 2,5 cm betrug, gereinigt. Man eluierte mit insgesamt 0,25 l Benzol. Nach dem Eindampfen des farblosen Durchlaufes i. Vak. erhielt man ein blaßgelbes, kristallines Produkt, das in 20 ml Spiritus umgelöst, 1,22 g (61 % d. Th.) farblose Kristallschuppen lieferte, die bei 116-118° schmolzen. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol / Eisessig, 95 + 5, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen dunkelvioletten Flecken mit R_F 0,5. Nach zweimaligem Kristallisieren aus Spiritus schmolz eine Analysenprobe von 117-118°.

$C_{19}H_{14}N_2O$ (286,34)

Ber.: C = 79,70 %

H = 4,93 %

Gef.: C = 79,61 %

H = 4,86 %

1- [5'-Amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -2-methyl-2-(4'-amidino-phenyl)-äthan-dihydrochlorid (XXId)

1 g (3,5 mMol) XXId wurden unter Feuchtigkeitsausschluß in einer trockenen Gaswaschflasche in 50 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform gelöst, 5 ml (90 mMol) absol. Alkohol hinzu-

gefügt und die Lösung durch einstündiges Einleiten mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt. Anschließend wurde der Ansatz in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und 1 Woche mechanisch geschüttelt. Die klare Lösung wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und der farblose Rückstand in 80 ml absol. Alkohol, der zuvor mit trockenem Ammoniakgas gesättigt worden war, aufgenommen. Die klare Lösung wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und 9 Tage mechanisch geschüttelt. Danach filtrierte man die leicht getrübe Lösung und dampfte das Filtrat schonend i. Vak. zur Trockne ein. Den farblosen Rückstand versetzte man mit 30 ml 2n Salzsäure, wobei dieser in Lösung ging. Die salzsaure Lösung wurde am Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 35° eingengt, wobei ein farbloses Kristallinat anfiel, das man in 7 ml Wasser bei 20° löste. Nach Zusatz von 0,11 l Aceton fiel ein farbloses Produkt aus, das auf einer Nutsche gesammelt und mit 50 ml absol. Äther portionsweise ausgewaschen wurde. Das Salz trocknete man einen Tag i. Vak. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid bei 20°, anschließend 24 Stdn. i. Vak. in der Trockenpistole über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid bei 90°. Man erhielt 1 g (72,8 % d. Th.) farbloses XXId, das um 304-308° unter Zersetzung schmolz und sich in Wasser bei Raumtemperatur zu etwa 10 % löste.

17,3 mg Substanz: 1,33 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,664$

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$	(393,33)	Ber.	Äquivalentgewicht : 196,6
		Gef.	Äquivalentgewicht : 195,9

1, 2-Bis- [5'-cyano-benzo [b] furanyl-(2')] -äthan (XXIIa)

1 g $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ - Katalysator wurden in einer Schüttelente in 0,2 l Dimethylformamid bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nach Zugabe der heißen Lösung von 1,15 g (3,7 mMol) XXc in 50 ml Dimethylformamid hydrierte man die auf Raumtemperatur abgekühlte Suspension bei Normaldruck 12 Stdn., bis dünnschichtchromatographisch in Benzol / Eisessig, 95 + 5, keine Ausgangssubstanz mehr zu sehen war. Die Wasserstoffaufnahme betrug 170 ml (Theorie : 90 ml). Nach Abnutschen des Katalysators über eine etwa 1 cm hohe Schicht Celite wurde die blaßgelbe Lösung i. Vak. eingedampft. Den gelbstichigen, kristallinen Rückstand, der 1,1 g wog, löste man in 0,12 l heißem Chlorbenzol und reinigte über eine Säule von basischem Aluminiumoxid (W o e l m), Länge 10 cm, Durchmesser 2,5 cm, die man auf etwa 100° vorgewärmt hatte. Portionsweise wurden insgesamt noch 0,15 l heißes Chlorbenzol auf die Säule gegeben. Das Eluat lieferte nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. 0,6 g (52 % d. Th.) farbloses Kristallpulver vom Schmp. 247,5 - 250°. Zweimaliges Umlösen einer Probe in wenig Eisessig ergab sehr feine Nadeln, die von 248-250° schmolzen. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol / Eisessig, 95 + 5, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen violetten Fleck mit R_F 0,5.

$\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (312,33)	Ber.:	C = 76,91 %	H = 3,88 %
	Gef.:	C = 76,82 %	H = 4,16 %

1, 2-Bis- [5'-amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -äthan-
dihydrochlorid (XXIIc)

1,1 g (3,5 mMol) XXIIa löste man in einem 1 l Rundkolben unter Feuchtigkeitsausschluß in 0,45 l trockenem Chloroform und sättigte die Lösung nach Zusatz von 5 ml (90 mMol) absol. Alkohol mit Chlorwasserstoffgas, indem man während 2 1/2 Stdn. durch eine Glasfritte getrockneten Chlorwasserstoff einleitete. Anschließend wurde der Ansatz in eine trockene 0,75 l Sektflasche gegeben und mechanisch geschüttelt. Nachdem man nach 2 Tagen eine Niederschlagsbildung beobachtet hatte, wurde nach 6-tägigem Schütteln der ausgefallene, farblose Niederschlag über ein Hartfilter abgenutscht, mit 2 x 25 ml absol. Äther nachgewaschen und sofort in eine 0,375 l Sektflasche eingetragen und mit 0,15 l mit trockenem Ammoniakgas gesättigten, absol. Alkohol übergossen. Die zugebundene Flasche ließ man 6 Tage mechanisch schütteln. Anschließend nutschte man den farblosen Niederschlag über ein Hartfilter ab, teigte ihn in einer Reibschale mit 30 ml 2 n Salzsäure an und nutschte erneut über ein Hartfilter ab. Das zweimal mit 5 ml 2 n Salzsäure und zweimal mit 20 ml Aceton ausgewaschene, farblose Reaktionsprodukt wurde i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid bei 20° getrocknet. Zur Entfernung der letzten Reste Chlorwasserstoffgas und Wasser wurde 24 Stdn. lang i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid in der Trockenpistole bei 90° gehalten. Man erhielt 0,8 g (55 % d. Th.) farbloses Kristallpulver, das bei 293-295° unter Zersetzung schmolz. XXIIc löste sich in Wasser bei 20° zu 0,6 %.

15,7 mg Substanz: 0,83 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,890$

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (419,33)	Ber.	Äquivalentgewicht : 209,6
	Gef.	Äquivalentgewicht : 212,5

1-Methyl-1,2-bis- [5'-cyano-benzo [b] furanyl-(2')]-äthan (XXIIb)

In einer 0,5 l Schüttelente wurden 1 g $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ - Katalysator in 0,2 l Dimethylformamid bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nach Zugabe der heißen Lösung von 1,95 g (6 mMol) XXd in 30 ml Dimethylformamid wurde der wieder auf Raumtemperatur abgekühlte Ansatz bei Normaldruck hydriert, wobei innerhalb 6 Stdn. 370 ml Wasserstoff (Theorie : 145 ml) aufgenommen wurden. Eine Probe der Lösung zeigte im UV-Licht nicht mehr die Fluoreszenz des Ausgangsproduktes. Man nutschte den Ansatz zur Entfernung des Katalysators über eine Schicht von Celite ab, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. am Rotationsverdampfer und nahm das zurückbleibende, hellgelbe Öl in 0,4 l Chloroform auf. Nach dem Eindampfen der dreimal mit 40 ml 2n Natronlauge, zweimal mit 40 ml Wasser, zweimal mit 40 ml 2n Schwefelsäure und dreimal mit 40 ml Wasser gewaschenen, über Natriumsulfat getrockneten Chloroformphase erhielt man 1,7 g amorphes, grauweißes Produkt. Es wurde in 0,5 l der Mischung von Ligroin / Benzol, 10 + 1, aufgekocht, vom ungelösten, schmierigen Rückstand abdekantiert und die Lösung über Nacht zur Kristallisation beiseite gestellt. Anderntags sammelte man auf einer Nutsche 1,2 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. $108-112^\circ$. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol / Eisessig, 95 + 5, zeigte nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung unter der UV-Lampe einen dunkelblauen Flecken mit R_F 0,8, sowie zwei kleine Flecken mit R_F 0,3 und am Startpunkt. Zur Reinigung wurde das Reaktionsprodukt in 10 ml Benzol gelöst und die Lösung auf eine Säule von basischem Aluminiumoxid (Woelm), Länge 8 cm, Durchmesser 2,5 cm, gegeben. Man eluierte mit Chloroform, wobei der Durchlauf in 15 ml - Fraktionen aufgefangen wurde, welche man dünnschichtchromatographisch untersuchte. Nach dem Ergebnis der

Dünnschichtchromatographie vereinigte man die einheitlichen Vorlauffractionen, dampfte die Lösung ein und erhielt 1,1 g (56 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 113-115°. Zur Analyse wurden 0,1 g zweimal in je 3 ml Spiritus umgelöst. Die anfallenden Kristalle schmolzen von 114-115°.

$C_{21}H_{14}N_2O_2$ (326, 36)	Ber.:	C = 77,27 %	H = 4,33 %
	Gef.:	C = 77,16 %	H = 4,39 %

1-Methyl-1,2-bis- [5'-amidino-benzo [b] furanyl-(2')] -äthandihydrochlorid (XXIIId)

Unter Feuchtigkeitsausschluß löste man in einer trockenen Gaswaschflasche 1,15 g (3,5 mMol) XXIIb in 0,1 l trockenem Chloroform, setzte 5 ml (90 mMol) absol. Alkohol hinzu und sättigte die Mischung mit Chlorwasserstoff, indem man durch eine Glasfritte 2 Stdn. lang trockenes Chlorwasserstoffgas einleitete. Anschließend wurde der chlorwasserstoffgesättigte Ansatz in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und 4 Tage lang mechanisch geschüttelt. Eine Probe der klar gebliebenen Lösung wurde i. Vak. am Rotationsverdampfer eingedampft, wobei ein farbloser, kristalliner Rückstand vom Schmp. 290-292° anfiel, der nach IR-Analyse kein Ausgangsprodukt mehr enthält. Der Ansatz wurde nun in gleicher Weise vom Lösungsmittel befreit und das zurückgebliebene, farblose Reaktionsprodukt sofort in 0,15 l absol., mit trockenem Ammoniak gesättigten Alkohol aufgenommen. Die klare Lösung wurde in einer 0,375 l Sektflasche 6 Tage lang mechanisch geschüttelt. Danach filtrierte man die blaß-

gelbe, schwach trübe Lösung und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. am Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von etwa 35° ab. Der farblose Rückstand wurde mit 30 ml 2n Salzsäure in einer Reibschale angerieben und das farblose Reaktionsprodukt über ein Hartfilter abgenutscht. Man löste das Rohprodukt sofort in 11 ml Wasser, filtrierte die nicht ganz klare Lösung und versetzte das Filtrat mit 0,13 l Aceton. Nach 2 Stdn. nutschte man den Niederschlag über ein Hartfilter ab, der 24 Stdn. lang i. Vak. bei Raumtemperatur über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid und anschließend i. Vak. in der Trockenpistole bei 90° über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid getrocknet wurde. Man gewann 1,2 g (79 % d. Th.) farbloses Kristallpulver, das unter Zersetzung von $318-321^{\circ}$ schmolz. XXIIId zeigte eine Wasserlöslichkeit bei 20° von 3,5 %.

20,1 mg Substanz: 1,04 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,890$

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (433,35) Ber. Äquivalentgewicht : 216,6
Gef. Äquivalentgewicht : 217,1

5) Diamidine des [Benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(phenyl)-äthers, des entsprechenden Thioäthers und dessen Dioxid.

[5-Brom-benzo [b] furanyl-(2)-methyl]-(4-cyano-phenyl)-äther (XXIIIa)

In einem 0,5 l Dreihalskolben löste man 6 g (0,05 Mol) 4-Cyano-phenol ⁶¹⁾ in 50 ml Natriummethylatlösung, die man durch

Auflösen von 2,3 g Natrium (0,1 g Atom) in 50 ml Methanol bereitete. Nach Zugabe der Lösung von 13,5 g (0,055 Mol) XVI in 0,2 l Methanol wurde der Ansatz 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Die erkaltete Lösung wurde in 0,3 l Eiswasser gegossen. Anschließend extrahierte man das Gemisch erschöpfend mit Äther, wusch mit Wasser die organische Phase neutral, die über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet wurde. Nach dem Eindampfen des Äthers verblieben 13,5 g gelbbraunes Öl. Die Destillation bei 13 mm und 163-167° erbrachte 8,2 g (50 % d. Th.) farbloses Öl, das im Kühlschrank kristallisierte. Das Kristallisat schmolz bei 34-37°. Bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, als Fließmittel zeigte sich nach Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein violetter Fleck mit R_F 0,7. Unter den gleichen Bedingungen zeigte 4-Cyano-phenol einen Fleck mit R_F 0,2 und XVI einen dunklen Fleck mit R_F 0,8.

[5-Cyano-benzo [b] furanyl-(2)-methyl]-(4-cyano-phenyl)-äther (XXIIIc)

2 g (6,1 mMol) XXIIIa und 2 g (22,3 mMol) Kupfer (I)-cyanid wurden in einem Reagenzglas, Länge 18,5 cm, Durchmesser 2,5 cm, mit 4 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtm Chinolin 15 Min. unter Stickstoff in einem auf 240-250° temperierten Luftbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die weiche, braune Masse in 50 ml Chloroform aufgenommen und von ungelösten Anteilen abfiltriert. Die Chloroformlösung wurde zweimal mit 25 ml 2 n Salzsäure, zweimal mit 25 ml Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels blieb ein braunes Öl zurück, das in 10 ml Benzol aufgenommen wurde. Die Lösung reinigte

man über eine Säule von Aluminiumoxid, Länge 12 cm, Durchmesser 1,5 cm. Man eluierte mit 0,15 l Benzol und dampfte den Durchlauf i. Vak. zur Trockne ein. Man erhielt 1 g blaßgelbes, kristallines Produkt vom Schmp. 57-61°. Nach Umlösen in 20 ml Ligroin fielen 0,9 g (55 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 61-62,5° an. Eine Probe von 0,2 g, die man aus 35 ml Petroläther kristallisierte, schmolz von 62-63°. Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, als Fließmittel zeigte nach Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht einen violetten Flecken mit R_F 0,7.

[5-Amidino-benzo [b] furanyl-(2)-methyl]-(4-amidino-phenyl)-
äther-dihydrochlorid (XXIII f)

Unter Feuchtigkeitsausschluß löste man in einer Gaswaschflasche 0,82 g (3 mMol) XXIIIc in einer Mischung aus 0,1 l über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform und 3 ml (54 mMol) absol. Alkohol und leitete durch eine Glasfritte 1 Stde. lang trockenes Chlorwasserstoffgas ein. Die chlorwasserstoffgesättigte und in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllte Lösung wurde 5 Tage mechanisch geschüttelt. Die klare Lösung wurde nun i. Vak. zur Trockne eingeeengt, wobei man einen farblosen Rückstand erhielt, der sofort mit 0,1 l ammoniakgesättigtem, absol. Alkohol übergossen wurde. Die Lösung wurde in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und 8 Tage mechanisch geschüttelt. Anschließend filtrierte man die wenig trübe Lösung und dampfte das schwach gelb gefärbte Filtrat i. Vak. am Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 30-40° ein, wobei man ein gelblich gefärbtes Öl erhielt, das sofort mit 0,1 l absol. Äther überschichtet wurde und unter Einleiten von trockenem Chlorwasser-

stoffgas und Kühlung des Reaktionsgefäßes im Eisbad allmählich kristallisierte. Man sammelte auf einer Nutsche das blaßgelbe Kristallisat, das mehrmals mit Äther nachgewaschen wurde. Zur Reinigung löste man es in 4 ml Wasser, filtrierte von geringen, ungelösten Anteilen ab und fällte im Filtrat durch Zusatz von etwa 60 ml Aceton und mehrstündigem Stehen im Kühlschrank ein Produkt, das über ein Hartfilter abgenutscht, sowohl 24 Stdn. i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid bei 20°, als auch bei 90° in der Trockenspistole getrocknet wurde. Man erhielt 0,65 g (57 % d. Th.) farbloses XXIII f, das bei 174-177° schmolz und sich in Wasser bei 20° zu etwa 10 % löste.

17,1 mg Substanz: 1,12 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,795$

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (381,28) Ber. Äquivalentgewicht : 190,6

Gef. Äquivalentgewicht : 192,1

[5-Brom-benzo [b] furanyl-(2)-methyl]-(4-brom-phenyl)-sulfid (XXIIIb)

4,4 g (0,08 Mol) Kaliumhydroxid löste man in einem 1 l Erlenmeyerkolben in 0,15 l Spiritus und gab zu dieser Lösung 14,2 g (0,075 Mol) 4-Brom-thiophenol⁶²⁾ hinzu. Unter Rühren versetzte man diese im Eisbad auf unter 5° abgekühlte Lösung mit einer unter schwachem Erwärmen bereiteten Lösung von 18,4 g (0,075 Mol) XVI in 0,45 l Spiritus. Zur vollständigen Abscheidung des nach wenigen Minuten ausgefallenen, farblosen Thioäthers wurde der Ansatz für 2 Stdn. im Eisbad belassen. Der abgenutschte, mit Wasser gut gewaschene und an der Luft getrocknete Niederschlag

wog 22,3 g (75 % d. Th.) und schmolz von 85-88°. Zweimaliges Umlösen einer Probe in Methanol ergab farblose Nadeln, die von 89-90° schmolzen. Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, als Fließmittel zeigte nach Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung unter der UV-Lampe einen Flecken mit R_F 0,6.

[5-Cyano-benzo [b] furanyl-(2)-methyl]-(4-cyano-phenyl)-sulfid (XXIIIId)

6 g (15 mMol) XXIIIb und 4 g (45 mMol) Kupfer (I)-cyanid wurden in einem 25 ml Spitzkolben in 12 ml Dimethylformamid ^{32a)} unter Stickstoff 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach 1 Stde. Siedezeit war eine klare, dunkelbraune Lösung entstanden. Nach beendeter Reaktionszeit wurde der Ansatz in 0,1 l Wasser gegossen, abgenutscht und der Nutschenrückstand in eine auf 50° erwärmte Mischung von 40 ml Äthylendiaminhydrat und Wasser, 3 + 7, eingetragen und 1/2 Stde. gerührt. Die in einen Scheidetrichter überführte Lösung schüttelte man mit 3 x 50 ml Chloroform aus, wusch die vereinten Chloroformauszüge gründlich mit Wasser, trocknete die abgetrennte, organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat und dampfte die Lösung i. Vak. zur Trockne ein. Der dunkelbraune Rückstand wurde in 0,1 l Toluol unter Erwärmen gelöst und die Lösung auf eine 6 cm lange Säule von Aluminiumoxid von 2,5 cm Durchmesser gegeben. Es wurden noch 0,1 l heißes Toluol portionsweise auf die Säule nachgegossen. Der gesammelte Durchlauf lieferte nach Eindampfen des Lösungsmittels i. Vak. 3 g gelbes Kristallinat, das in 20 ml Eisessig umgelöst, 2,5 g (57,5 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 149-153° erbrachte. Zweimaliges Kristallisieren von 1,2 g aus 5 ml

Eisessig erhöhte den Schmelzpunkt auf 153-155°. Dünnschichtchromatographisch war in dem Fließmittelgemisch Benzol / Eisessig, 95 + 5, nach dem Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung im UV-Licht ein Fleck mit R_F 0,5 zu sehen.

$C_{17}H_{10}N_2OS$ (290, 35)	Ber.:	C = 70,32 %	H = 3,48 %
	Gef.:	C = 70,36 %	H = 3,33 %

[5-Amidino-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(4-amidino-phenyl)-sulfid-dihydrochlorid (XXIIIg)

In einer trockenen Gaswaschflasche löste man unter Feuchtigkeitsschluß 1 g (3,5 mMol) XXIII d in einer Mischung von 70 ml über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform und 5 ml (90 mMol) absol. Alkohol und sättigte die Lösung mit Chlorwasserstoff, indem man 2 Stdn. lang trockenes Chlorwasserstoffgas durch eine Glasfritte einleitete. Anschließend wurde der Ansatz in eine trockene 0,2 l Sektflasche gefüllt und 7 Tage lang mechanisch geschüttelt. Danach dampfte man die klare Lösung i. Vak. am Rotationsverdampfer zur Trockne ein, nahm den farblosen Rückstand in 60 ml absol. Alkohol, der zuvor mit trockenem Ammoniakgas gesättigt wurde, auf und füllte die Lösung in eine trockene 0,2 l Sektflasche. Die Flasche ließ man 10 Tage liegend mechanisch schütteln. Das abgeschiedene, farblose Produkt wurde auf einer Nutsche gesammelt, in einer Reibschale in 5 ml 2 n Salzsäure suspendiert, verrieben und erneut abgenutscht. Gleichzeitig wurde das oben erhaltene, ammoniakhaltige, alkoholische Filtrat i. Vak. schonend bei einer Wasserbadtemperatur von 30-40° eingedampft, der blaßgelbe Rückstand mit 10 ml 2 n Salzsäure angeschüttelt, die Suspension abgenutscht und der Nutschen-

rückstand mit dem zuvor erhaltenen Produkt in 20 ml 1 n Salzsäure umgelöst. Das farblose Kristallisat wurde 24 Stdn. i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid bei 20° und zur Entfernung letzter Reste Chlorwasserstoffgas und Wasser 24 Stdn. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. in der Trockenpistole bei 90° getrocknet. Man erhielt 0,9 g (68 % d. Th.) farbloses Kristallpulver, das bei 173-177° schmolz. XXIIIg löste sich in Wasser bei Raumtemperatur zu 3 %.

15,0 mg Substanz: 1,13 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,664$

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$ (397,34)

Ber. Äquivalentgewicht : 198,7

Gef. Äquivalentgewicht : 199,5

[5-Cyano-benzo [b] furanyl-(2)-methyl] -(4-cyano-phenyl)-sulfon (XXIIIe)

1,8 g (6,2 mMol) XXIIIId wurden in einem 50 ml Rundkolben mit Dimroth-Kühler in 20 ml Eisessig zum Sieden erhitzt. Zu der Lösung gab man durch den Kühler in der Siedehitze 2 ml (18 mMol) 30 prozent. Wasserstoffperoxid und ließ den Ansatz 20 Min. am Rückfluß kochen. Das nach dem Erkalten ausgefallene Kristallisat wurde abgenußt, mit wenig Eisessig und anschließend mit Wasser ausgewaschen, bis der stechende Geruch nach Peressigsäure verschwunden war. Nach Trocknung bei 110° im Trockenschrank erhielt man 1,6 g (80 % d. Th.) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 235-237°. Nochmaliges Umlösen in 25 ml Eisessig erbrachte keine Änderung des Schmp. der farblosen Kristallblättchen.

$C_{17}H_{10}N_2O_3S$ (322,35)

Ber.: C = 63,35 % H = 3,13 %

Gef.: C = 63,07 % H = 3,06 %

[5-Amidino-benzo [b] furanyl-(2)-methyl]-(4-amidino-phenyl)-
sulfon-dihydrochlorid (XXIIIh)

1,4 g (4,3 mMol) XXIIIe wurden unter Feuchtigkeitsausschluß in einem trockenen 1 l Rundkolben in einer Mischung von 7 ml (125 mMol) absol. Alkohol und 0,2 l über Kalziumchlorid getrocknetem Chloroform gelöst. In diesen Ansatz leitete man durch eine Glasfritte einer Gaswaschflasche etwa 2 1/2 Stdn. lang trockenes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein. Die anschließend in eine 0,375 l Sektflasche gefüllte Lösung wurde 10 Tage mechanisch geschüttelt. Danach nutschte man den Niederschlag über ein Hartfilter ab, gab ihn in eine trockene 0,1 l Sektflasche, in die anschließend 0,1 l ammoniakgesättigter, absol. Alkohol eingefüllt wurde. Die Lösung wurde 1 Woche mechanisch geschüttelt, wobei bereits nach eintägigem Schütteln eine Niederschlagsbildung beobachtet wurde. Man nutschte über ein Hartfilter die farblose Fällung ab, die 3 mal mit 25 ml absol. Äther ausgewaschen und in 25 ml 2n Salzsäure aufgenommen wurde. Die blaßgelbe, fast klare Lösung wurde mit einer Spatelspitze Aktivkohle versetzt, 5 Min. gerührt, filtriert und mußte am Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 30-40° eingedampft werden, da zunächst Versuche zur Fällung scheiterten. Den farblosen Rückstand löste man in 4 ml Wasser und fällte durch Zusatz von 60 ml Aceton ein farbloses Produkt, das über ein Hartfilter abgenutscht, 24 Stdn. lang über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak.

bei 20° und gleichsam in der Trockenpistole bei 90° getrocknet wurde. Man gewann 1 g (54 % d. Th.) farbloses Kristallpulver, das bei 299-302° unter Zersetzung schmolz. XXIIIh zeigte eine Wasserlöslichkeit bei Raumtemperatur von etwa 20 %.

22,5 mg Substanz: 1,172 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,890$

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (429,34) Ber. Äquivalentgewicht : 214,6

Gef. Äquivalentgewicht : 215,7

C) Umsetzungen von Derivaten des 2-(4'-Amino-phenyl)-
benzo [b] furans

5-Cyano-2-(4'-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (XXIV)

6,4 g (20 mMol) IIa und 6,5 g (72,5 mMol) Kupfer (I)-cyanid wurden in ein 20 cm langes Reagenzglas, Durchmesser 3 cm, in dem 20 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtes Chinolin und Siedesteinchen vorgelegt worden waren, eingetragen und das Gemisch unter

Stickstoff 20 Min. lang in einem auf etwa 270° erhitzten Luftbad im Sieden gehalten. Anschließend wurde die noch heiße, braune Schmelze unter dem Abzug in 0,2 l 2n Salzsäure gegossen und das Gemisch mittels eines heizbaren Magnetrührers 1/2 Stde. bei 50° gerührt. Die braune Suspension wurde abgenutscht, der Rückstand mit Wasser neutral gewaschen und bei 100° im Trockenschrank getrocknet. Das hellbraune Produkt kochte man in 0,1 l Chloroform auf, filtrierte von ungelösten Anteilen ab, extrahierte den Filtrerrückstand noch zweimal mit je 0,1 l heißem Chloroform und nutschte jeweils ab. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden zweimal mit je 0,1 l 2n Salzsäure und dreimal mit je 0,15 l Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man 5,3 g gelbbraunen Rückstand, der in 0,33 l Eisessig umgelöst, 4,3 g (81,5 % d.Th.) gelbes, kristallines Produkt vom Schmp. $243-246^{\circ}$ erbrachte. 0,5 g wurden aus 0,13 l Toluol unter Zusatz von 1 g Aluminiumoxid kristallisiert. Es fielen 0,4 g gelbe Kristalle von XXIV an, die bei $246-248^{\circ}$ schmolzen. Dünnschichtchromatographisch war in Benzol als Fließmittel nach Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung unter der UV-Lampe ein gelber Fleck mit R_F 0,5 zu sehen.

5-Cyano-2-(4'-amino-phenyl)-benzo [b] furan (XXVa)

In einem 0,5 l Rundkolben mit aufgesetztem Rückflußkühler wurden 7,9 g (0,03 Mol) XXIV unter mechanischem Rühren in 0,25 l Eisessig heiß suspendiert; dazu gab man auf einmal durch den Dimroth-Kühler die Lösung von 20,5 g (0,09 Mol) Zinn (II)-chlorid $\cdot 2H_2O$ in 25 ml konz. Salzsäure und hielt den Ansatz unter

Rühren 15 Min. lang in mäßigem Sieden. Nach 3 Stdn. nutschte man das hellgraue Hexachlorostannat ab und suspendierte es in 0,15 l Wasser. Die Base wurde nach Zusatz einer Lösung von 25 g (0,104 Mol) Natriumsulfid $\cdot 9\text{H}_2\text{O}$, der 25 ml konz. Ammoniaklösung zugesetzt worden waren, durch 1/2-stündiges Digerieren bei 50° dargestellt. Nach Abnutschen und einmaligem Nachwaschen mit 50 ml 2n Ammoniaklösung wurde das Produkt mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Man erhielt 6,5 g (93 % d.Th.) rohes Amin XXVa als ockerfarbiges Pulver, das bei $254\text{--}259^\circ$ schmolz. Das Dünnschichtchromatogramm mit Benzol / Aceton, 4 + 1, als Fließmittel zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Flecken mit R_F 0,6, der nach Ansprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehydlösung sich orange anfärbte.

Acetylierung :

1,2 g (5 mMol) des rohen Amins wurden in 25 ml Essigsäureanhydrid 10 Min. lang am Rückfluß gekocht. Das nach dem Erkalten ausgefallene, gelbliche, kristalline Produkt wurde zweimal in 25 ml Eisessig unter Zusatz von Kohlepulver umgelöst. Man erhielt 0,6 g (43,5 % d.Th.) 5-Cyano-2-(4'-acetamino-phenyl)-benzo [b] furan als farbloses Kristallpulver vom Schmp. $254\text{--}255^\circ$. Dünnschichtchromatographisch war in Benzol / Aceton, 4 + 1, als Fließmittel im UV-Licht ein hellblau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,4 zu erkennen.

5-Cyano-2-[4'-(2''-amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6''))-amino-phenyl]-benzo [b] furan-hydrochlorid (XXVb)

7 g (0,03 Mol) XXVa und 4,3 g (0,03 Mol) 4-Chlor-2-amino-6-methyl-pyrimidin⁶⁴⁾ wurden in 80 ml Dimethylformamid unter Zusatz von 1 ml konz. Salzsäure 45 Min. lang unter Rühren bei 110-120° erhitzt, wobei sich ein hellgelbes Produkt abschied, das nach dem Erkalten des Ansatzes abgenutscht und einmal mit 5 ml Dimethylformamid und dreimal mit 10 ml Aceton ausgewaschen wurde. Anschließend löste man das Reaktionsprodukt in 0,64 l einer Mischung von Spiritus und Wasser, 1 + 1, versetzte die gelbe Lösung mit einem Spatel Kohlepulver und nutschte nach 5 Min. heiß über eine vorgewärmte Nutsche in eine vorgewärmte Saugflasche ab. In das heiße Filtrat wurden 85 ml konz. Salzsäure eingerührt. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und bei 100° im Trockenschrank getrocknet. Man erhielt 8,2 g (72,5 % d. Th.) hellgelbe, filzige Nadelchen, die von 296-306° unter Zersetzung schmolzen. Das Dünnschichtchromatogramm mit Methanol / Diäthylamin, 97 + 3, als Fließmittel zeigte unter dem langwelligen UV-Licht einen blaugrün fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,7, der nach Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung sich rosa anfärbte. Zur Analyse wurde eine Probe von 0,3 g in 50 ml Spiritus / Wasser, 1 + 1, umgelöst. Man erhielt 0,18 g feine, blaßgelbe Nadeln von XXVb, die bei 303-306° unter Zersetzung schmolzen.

25,8 mg Substanz: 0,80 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,850$

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}$ (377,89) Ber. Äquivalentgewicht : 377,9

Gef. Äquivalentgewicht : 379,4

5-Cyano-2- [4'-(2"-amino, 3", 4"-dimethyl-pyrimidylium-(6"))-
amino-phenyl] -benzo [b] furan-jodid (XXVc)

Die Lösung von 1,2 g (5 mMol) XXVa und 1,4 g (5 mMol) 4-Chlor-2-amino-1,6-dimethyl-pyrimidinium-jodid ¹⁵⁾ in 15 ml Dimethylformamid wurde 1/4 Stde. lang unter mechanischem Rühren auf 100° erhitzt, wobei ein gelbes Produkt anfiel, das nach dem Erkalten des Ansatzes abgenutscht und zweimal mit 5 ml Wasser und dreimal mit 5 ml Aceton ausgewaschen wurde. Das getrocknete Jodid XXVc wog 1,7 g (70,4 % d. Th.) und schmolz bei 307-309° unter Zersetzung.

123,7 mg Substanz: 2,34 ml n/10 AgNO₃ , F = 1,0795

C ₂₁ H ₁₈ N ₅ O (483,32)	Ber.:	J = 26,3 %
	Gef.:	J = 25,9 %

Als die heiße Lösung von 5 g XXVc in 0,8 l einer Mischung von Eisessig / Wasser, 2 + 1, mit 80 ml konz. Salzsäure versetzt wurde, entstanden Fällungen, welche alle erhebliche Mengen an Jodid enthielten, wie die Halogenidtitration ergab.

5-Amidino-2-(4'-amino-phenyl)-benzo [b] furan-dihydrochlorid
(XXVIa - hydrochlorid)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden 4,7 g (10 mMol) XXVa in einem 1 l Rundkolben in 0,32 l frisch destilliertem Glykolmonomethyläther suspendiert. In den Ansatz leitete man durch ein Gas-einleitungsrohr etwa 4 Stdn. lang trockenes Chlorwasserstoffgas ein. Die mit Chlorwasserstoff gesättigte, in eine 0,75 l Sektflasche ge-

füllte Suspension wurde mechanisch geschüttelt, wobei sich infolge Bildung von Methylchlorid ein erheblicher Überdruck ausbildete, dem man am besten durch Kühlung des Ansatzes im Eisbad vor Öffnung der Sektflasche begegnete. Nach 10 Tagen konnte im IR-Spektrum einer Probe keine für ein Nitril charakteristische Bande bei etwa 2240 cm^{-1} mehr nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt wurde abgenutscht und mit 25 ml Glykolmonomethyläther und $2 \times 20\text{ ml}$ absol. Äther nachgewaschen. Das gelb gefärbte, ätherfeuchte Reaktionsprodukt wurde sofort in eine $0,75\text{ l}$ Sektflasche eingetragen und mit $0,2\text{ l}$ absol., mit trockenem Ammoniak gesättigten Äthanol versetzt. Der Ansatz wurde 8 Tage lang mechanisch geschüttelt. Das über ein Hartfilter abgenutschte, cremefarbene Reaktionsprodukt wurde mit 30 ml 2 n Salzsäure in einer Reibschale angeteigt, abgenutscht und mit 10 ml 2 n Salzsäure nachgewaschen. Es wurde 48 Stdn. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei 20° getrocknet. Man erhielt 55 g (85 % d. Th.) eines hellgelben, amorphen Produktes, das nach Sintern bei 325° ab $334\text{--}338^{\circ}$ unter Zersetzung schmolz.

$18,3\text{ mg}$ Substanz: $1,39\text{ n/10}$ HClO_4 in Dioxan, $F = 0,831$

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (324, 23) Ber. Äquivalentgewicht : 162, 1

Gef. Äquivalentgewicht : 158, 1

2 g der Substanz löste man in $0,5\text{ l}$ einer Mischung aus Wasser / Spiritus, $3 + 2$, filtrierte die hellgelbe Lösung und fällte im Filtrat nach Zusatz von 25 ml konz. Salzsäure mit 3 l Aceton das Salz wieder aus. Das abgenutschte, mit Aceton gewaschene Produkt wurde 24 Stdn. i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid in der Trockenpistole bei 90° getrocknet. Es wurden $1,6\text{ g}$ XXVIa-hydrochlorid als blaßgelbes Pulver gewonnen, das unter Sintern ab 328° bei $335\text{--}339^{\circ}$ unter Zersetzung schmolz.

17,6 mg Substanz: 1,205 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,91$

38,8 mg Substanz: 2,16 ml n/10 AgNO_3 , $F = 1,0795$

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (324,23) Ber.: Äquivalentgewicht = 162,1 Cl = 21,9 %

Gef.: Äquivalentgewicht = 160,7 Cl = 21,3 %

5-Amidino-2- [4'-(2''-amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6''))-amino-phenyl] -
benzo [b] furan-dihydrochlorid (XXVib)

1,9 g (0,005 Mol) XXVb wurden unter Feuchtigkeitsausschluß in einem 1 l Rundkolben in die Mischung von 0,2 l über Kalziumchlorid getrocknetem Nitrobenzol und 10 ml (0,18 Mol) absol. Alkohol eingetragen. In die in einem Eisbad gekühlte Suspension leitete man 1 1/2 Stdn. lang trockenes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein und füllte danach den Ansatz in eine 0,75 l Sektflasche. Die Flasche ließ man liegend 6 Tage mechanisch schütteln. Die hellgelbe Suspension zentrifugierte man in einer präparativen STOCK-Zentrifuge 1/2 Stde. lang bei 3000 U/min. Nach Abdekantieren des Nitrobenzols wurde das Zentrifugat in 50 ml absol. Äther aufgerührt, die Suspension zentrifugiert, das Überstehende abdekantiert und der gelbe Rückstand unter Kühlung des Zentrifugierbeckers in einem Eisbad in 0,15 l absol., mit trockenem Ammoniakgas gesättigtem Alkohol aufgeschlämmt. Die Suspension füllte man in eine 0,75 l Sektflasche, die liegend 7 Tage mechanisch geschüttelt wurde. Der gelbe Niederschlag wurde nun abgenutscht, mit 30 ml 2n Salzsäure in einer Reibschale fein angerieben, erneut abgenutscht und dreimal mit 10 ml 2n Salzsäure nachgewaschen. Das gelbe, leicht grünstichige Salz löste man in 0,25 l Wasser bei 20°, filtrierte die Lösung und fällte unter Umrühren durch Zusatz von 25 ml konz. Salzsäure einen Niederschlag,

der sogleich über ein Hartfilter abgenutscht und mit 10 ml 2 n Salzsäure sowie zweimal mit jeweils 10 ml Aceton ausgewaschen wurde. Man trocknete 24 Stdn. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei 20°, anschließend 24 Stdn. in gleicher Weise bei 90° in der Trockenpistole. Es wurden 1,1 g (51 % d. Th.) XXVib als gelbes Pulver erhalten, das um 320-324° unter Zersetzung schmolz und eine Wasserlöslichkeit bei 20° von etwa 0,4 % zeigte.

18,7 mg Substanz: 1,17 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,735$

56,1 mg Substanz: 2,60 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,973$

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$ (431,34) Ber.: Äquivalentgewicht = 215,6 Cl = 16,4 %
Gef.: Äquivalentgewicht = 217,4 Cl = 16,0 %

5-Amidino-2-[4'-(2''-amino-3'',4''-dimethyl-pyrimidylium-(6''))-amino-phenyl]-benzo[b]furan-chlorid-hydrochlorid (XXVlc)

In einem 1 l Rundkolben suspendierte man 2,4 g (0,005 Mol) XXVc in einer Mischung von 10 ml (0,18 Mol) absol. Alkohol und 0,35 l über Kalziumchlorid getrocknetem Nitrobenzol und leitete unter Feuchtigkeitsausschluß in die in einem Eisbad gekühlte Suspension 2 1/2 Stdn. lang trockenes Chlorwasserstoffgas ein. Anschließend wurde der Ansatz in eine 0,75 l Sektf flasche gefüllt und die Flasche liegend mechanisch geschüttelt. Nach 7 Tagen war im IR-Spektrum keine Nitrilbande bei 2250 cm^{-1} mehr sichtbar. Die gelbe Suspension wurde nun in einer präparativen STOCK-Zentrifuge 1/2 Sde. lang bei 3000 U/min zentrifugiert, das Nitrobenzol abdekantiert und das Sediment in 50 ml absol. Äther aufgerührt, erneut zentrifugiert und abdekantiert. Unter Kühlung des Zentrifugenbechers in einem Eisbad

übergieß man den Bodensatz mit 0,15 l ammoniakgesättigtem, absol. Alkohol. Diese Suspension überführte man in eine 0,75 l Sektflasche, die 8 Tage liegend mechanisch geschüttelt wurde. Danach sammelte man den gelben Niederschlag auf einer Nutsche und teigte diesen in einer Reibschale mit 30 ml 2n Salzsäure an. Das hellockerfarbene Produkt wurde abgenutscht, mit 10 ml 2n Salzsäure nachgewaschen und in 0,14 l Wasser gelöst. Die filtrierte, gelbe Lösung wurde mit 35 ml 2n Salzsäure versetzt, der Niederschlag über ein Hartfilter abgenutscht und zweimal mit 10 ml 2n Salzsäure sowie zweimal mit 10 ml Aceton nachgewaschen. Man trocknete 24 Stdn. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid i. Vak. bei 20°, anschließend unter gleichen Verhältnissen in der Trockenpistole bei 90°. Man erhielt 1,6 g (71,8 % d. Th.) hellgelbes XXVIc, das bei 312-315° unter Zersetzung schmolz und sich in Wasser bei 20° zu etwa 0,8 % löste.

19,0 mg Substanz: 1,156 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,735$

61,1 mg Substanz: 2,78 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,973$

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$ (445,37) Ber.: Äquivalentgewicht = 222,7 Cl = 15,9 %

Gef.: Äquivalentgewicht = 223,1 Cl = 15,7 %

5-Amidino-2- [4'-(4''-amidino-phenyl-diazo-amino)-phenyl] - benzo [b] furan-dihydrochlorid (XXVIId)

In einem 25 ml Erlenmeyerkolben suspendierte man 1,95 g (6 mMol) XXVIa-hydrochlorid in einer Mischung von 10 ml Wasser und 1,5 ml konz. Salzsäure. Zu dieser in einem Eisbad auf 0-3° abgekühlten Suspension gab man während 5 Min. unter Rühren mit einem Magnetrührer eine Lösung von 0,42 g (6 mMol) Natriumnitrit

in 1 ml Wasser. Die über eine vorgekühlte Nutsche filtrierte, orange-rote Diazoniumsalzlösung wurde durch Zugabe einer Spatelspitze Amidosulfonsäure von überschüssigem Natriumnitrit befreit und nach 5 Min. in einem Schuß unter Rühren zu einer im Eisbad auf $0-3^{\circ}$ gekühlten Lösung von 1,26 g (6 mMol) 4-Amino-benzamidin-dihydrochlorid ⁷⁴⁾ in 6 ml Wasser unter Rühren hinzugefügt. Sofort anschließend versetzte man mit 3 ml einer gesättigten, im Eisbad vorgekühlten NatriumazetatLösung und rührte 1/2 Stde. im Eisbad, wobei ein geringer, rotbrauner Niederschlag sich bildete. Der pH-Wert der Lösung lag bei 1,8 - 2,0. Danach gab man 4,2 g (72 mMol) Natriumchlorid hinzu und rührte 1/2 Stde. die dicker gewordene, rotbraune Suspension. Nachdem der Ansatz noch 2 Stdn. im Eisbad gestanden hatte, nutschte man über ein Hartfilter das ausgefallene, flockige, braune Produkt ab, das zweimal mit 3 ml 7 prozent. Kochsalzlösung sorgfältig ausgewaschen wurde und anschließend mit viermal 3 ml Eiswasser, wobei ein Teil des Nutschenrückstandes wieder in Lösung ging. Der Rückstand wurde 24 Stdn. i. Vak. über Phosphor (V)-oxid bei 20° aufbewahrt. Die getrocknete, tief violettrot gefärbte Substanz wurde fein verrieben und erneut 24 Stdn. i. Vak. über Phosphor (V)-oxid bei 20° gehalten. Man erhielt 0,9 g (31,9 % d. Th.) rotbraunes Produkt, das unter Aufblähen und Zersetzung bei $222-224^{\circ}$ schmolz. Die Bestimmung des Triazen-Stickstoffs erfolgte nach der von L. J. L o h r ^{66, 67)} angegebenen Methode durch Zersetzung der Analysenproben mit Kupfer (I)-chlorid in 3 n Salzsäure und volumetrische Bestimmung des freigesetzten Stickstoffs in einer modifizierten, gemeinsam mit G. L ü r d i n g aufgebauten Apparatur, welche in dessen Dissertation ⁴⁴⁾ abgebildet und beschrieben wurde. Eine Analyse beanspruchte etwa 1/2 Stde. Als Blindwert wurde für 30 ml Zersetzungsreagenz im Mittel 0,24 ml Gasvolumen gemessen. Als Vergleichskontrolle diente das nachstehend beschriebene 1,3-Bis-(4'-amidinophenyl)-triazen-dihydrochlorid ¹³⁾.

- 1) 43,8 mg Substanz: 2,22 ml N₂ bei 24° unter 741 Torr
 - 2) 51,1 mg Substanz: 2,57 ml N₂ bei 24° unter 741 Torr
 - 3) 58,1 mg Substanz: 2,84 ml N₂ bei 23° unter 743 Torr
- 67,3 mg Substanz: 2,98 ml n/10 AgNO₃, F = 0,973

Ber.:	N	=	5,95 %	Cl = 15,1 %
Gef.:	N	1)	= 5,68 %	Cl = 15,3 %
		2)	= 5,63 %	
		3)	= 5,51 %	

1,3-Bis-(4'-amidino-phenyl)-triazen-dihydrochlorid ¹³⁾

4,4 g (21,2 mMol) 4-Amino-benzamidin-dihydrochlorid ⁷⁴⁾
wurden in einem 50 ml Erlenmeyerkolben in 25 ml Wasser gelöst und die Lösung mit 4 ml konz. Salzsäure versetzt, wobei das 4-Amino-benzamidin-dihydrochlorid ausfiel. Zu der in einem Eisbad auf unter 5° gekühlten und mittels eines Magnetrührers gerührten Suspension gab man eine Lösung von 0,72 g (10,4 mMol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser. Der Ansatz wurde 1/4 Stde. gerührt und anschließend, um eine klare Diazoniumsalzlösung zu erhalten, mit 10 ml Wasser versetzt. Zu der gelben Lösung gab man während 5 Min. unter Rühren und Kühlung im Eisbad 14 ml einer 22,5 prozent. Natriumcarbonatlösung und ließ die entstandene, tiefgelbe Suspension 1 Stde. im Eisbad stehen. Anschließend wurde das Reaktionsprodukt abgenutscht, dreimal mit 5 ml einer 6 prozent. Natriumchloridlösung, dreimal mit 5 ml Eiswasser und zweimal mit 10 ml Aceton ausgewaschen. Das 48 Stdn. über Phosphor (V)-oxid bei Raumtemperatur getrocknete, goldgelbe Pulver wog 3,3 g (88 % d. Th.) und schmolz unter Zersetzung bei 246-247° (Lit. Schmp. 246° ¹³⁾). Die zur Bestimmung

des Triazenstickstoffs durchgeführten Analysen in der unter XXVI d angegebenen Apparatur brachten die folgenden Ergebnisse:

- 1) 23,0 mg Substanz: 1,62 ml N_2 bei 23° unter 741 Torr
- 2) 34,8 mg Substanz: 2,42 ml N_2 bei 24° unter 743 Torr
- 3) 35,4 mg Substanz: 2,56 ml N_2 bei 23° unter 746 Torr
- 4) 44,8 mg Substanz: 3,00 ml N_2 bei 24° unter 736 Torr
- 5) 17,5 mg Substanz: 1,28 ml N_2 bei 23° unter 736 Torr

$C_{14}H_{17}Cl_2N_7$ (354,25) Ber.: N = 7,9 %
 Gef.: N 1) = 7,9 % 3) = 8,2 % 5) = 8,3 %
 2) = 7,8 % 4) = 7,5 %

Zur potentiometrischen Chloridbestimmung wurde eine Analysenprobe in der Wurzschnitt - Bombe aufgeschlossen.

34,8 mg Substanz: 1,90 ml n/10 $AgNO_3$, F = 1,0795

Ber.: Cl = 20,0 %

Gef.: Cl = 20,1 %

Die wasserfreie Titration in Eisessig mit n/10 Perchlorsäure in Dioxan lieferte keine übereinstimmenden Analyseergebnisse. Während der Titration wurde eine Stickstoffentwicklung und geringe Niederschlagsbildung beobachtet.

- 1) 13,5 mg Substanz: 0,82 ml n/10 $HClO_4$ in Dioxan, F = 0,850
- 2) 19,3 mg Substanz: 1,22 ml n/10 $HClO_4$ in Dioxan, F = 0,850

Ber. Äquivalentgewicht : 177,1

Gef. Äquivalentgewicht : 1) 193,6

2) 186,1

4-Amino-benzamidin-dihydrochlorid 74)

11,8 g (0,1 Mol) 4-Amino-benzonitril ⁶⁹⁾ wurden in einer trockenen Gaswaschflasche in 0,15 l frisch destilliertem Glykolmonomethyläther eingetragen. In die klare Lösung leitete man unter Feuchtigkeitsausschluß durch ein Gaseinleitungsrohr 3 Stdn. lang vorgetrocknetes Chlorwasserstoffgas unter Kühlung im Eisbad bis zur Sättigung ein, wobei sich eine Suspension bildete, die in eine trockene 0,375 l Sektflasche gefüllt wurde. Die zugebundene, liegende Flasche ließ man 12 Tage mechanisch schütteln, wobei infolge der Bildung von Methylchlorid ein erheblicher Überdruck in der Sektflasche entstand. Deshalb kühlte man den Ansatz im Eisbad, bevor man öffnete und den farblosen Niederschlag abnutschte; dieser wurde sofort in eine trockene 0,375 l Sektflasche eingetragen und mit 0,1 l absol., ammoniakgesättigtem Alkohol übergossen.

Das beim Abnutschen erhaltene Filtrat dampfte man i. Vak. am Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 35-40° ein, nahm den noch feuchten, gelblichen Rückstand in 0,1 l mit trockenem Ammoniak gesättigtem, absol. Alkohol auf und goß die klare Lösung in die zuvor erwähnte Sektflasche mit dem Ansatz. Die Flasche wurde nunmehr 1 Woche lang mechanisch geschüttelt. Anschließend filtrierte man die Lösung, dampfte das Filtrat i. Vak. am Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 30-40° zur Trockne ein, suspendierte den gelblichen Rückstand in 0,2 l absol. Äther und leitete in die Suspension trockenes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein. Das entstandene, rohe Dihydrochlorid nutschte man ab, löste den Rückstand in 60 ml Wasser, versetzte die gelbe Lösung unter Umrühren mit einem kleinen Spatel Kohlepulver und filtrierte nach 5 Min. ab. Das gelbliche Filtrat wurde mit 20 ml konz. Salzsäure versetzt und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Anderntags

nutschte man das abgeschiedene Kristallisat ab, das i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid 24 Stdn. getrocknet wurde. Man erhielt 15 g (72 % d. Th.) schwach gelb gefärbtes, kristallines Produkt, das unter Zersetzung um 288-293° schmolz. Wegen des niederen Zersetzungspunktes wurde das Produkt erneut in 65 ml Wasser gelöst, mit etwas Kohlepulver versetzt, filtriert und dem Filtrat 20 ml konz. Salzsäure zugesetzt. Nach mehrstündigem Stehen im Kühlschrank nutschte man ab und trocknete die farblosen Kristalle i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid 48 Stdn. bei 20°. Man erhielt 12,8 g (61,4 % d. Th.) 4-Amino-benzamidin-dihydrochlorid, das unter Zersetzung um 325-334° schmolz (Lit. Schmp.: Zersetzung um 320°⁷⁴). Dünnschichtchromatographisch war in Methanol als Fließmittel nach Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehydlösung in Butanol-(1)⁷⁰ ein hellgelber Fleck mit R_F 0,3 zu erkennen.

12,3 mg Substanz: 1,69 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,701$

45,1 mg Substanz: 4,0 ml n/10 AgNO_3 , $F = 1,0795$

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3$ (208,09) Ber.: Äquivalentgewicht = 104,0 Cl = 34,1 %
Gef.: Äquivalentgewicht = 103,8 Cl = 33,9 %

Um bei künftigen Nacharbeitungen das Eindampfen des Glykolmonomethyläther-Filtrates zu umgehen, kann versucht werden, entweder die Menge des eingesetzten Glykolmonomethyläthers zu verringern oder aus dem Filtrat mit Äther oder anderen geeigneten Lösungsmitteln das Iminoäther-dihydrochlorid zu fällen.

5-Nitro-2-(4'-nitro-phenyl)-benzo [b] furan (XXVII) ⁴²⁾

18 g (0,06 Mol) (4-Nitro-2-formyl-phenyl)-(4-nitro-benzyl)-äther ⁴²⁾ löste man unter Erwärmen auf etwa 70° in 0,12 l Dimethylformamid und gab zu der gelben Lösung die Suspension von 0,8 g (0,015 Mol) festem Natriummethylat in 20 ml Methanol hinzu. Anschließend wurde der Ansatz 1/2 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man ließ erkalten und fällte das Ringschlußprodukt aus der rotbraunen Lösung durch Zusatz von 0,25 l Methanol aus. Es wurde abgenutscht und mit Methanol bis zum farblosen Ablaufen der Waschflüssigkeit nachgewaschen. Das getrocknete, gelbe Kristallisat wog 13,6 g (80 % d.Th.) und schmolz von 277-280°. Eine zweimal aus Eisessig kristallisierte Probe ergab gelbe, feine Kristallnadeln vom Schmp. 281-283° (Lit. Schmp. 283-285° ⁴²⁾). Dünnschichtchromatographisch war in dem Fließmittelgemisch Benzol / Eisessig, 95 + 5, ein gelber Fleck mit R_F 0,8 zu sehen.

5- [(2''-Amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6''))-amino] -2- [4'-(2''-amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6''))-amino-phenyl] -benzo [b] furan-dihydrochlorid (XXVIIIb)

0,9 g (4 mMol) XXVIIIa ⁴²⁾ wurden zusammen mit 4,6 g (32,2 mMol) 2-Amino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin ⁶⁴⁾ in 50 ml Wasser, 10 ml Eisessig und 5 ml konz. Salzsäure unter mechanischem Rühren 24 Stdn. lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt ⁺⁾ . Man

+) Achtstündiges Kochen in einer Mischung von 40 ml Spiritus, 40 ml Wasser und 3 ml konz. Salzsäure lieferte dieselbe Menge eines weniger reinen Produktes.

nutschte den gelben Niederschlag heiß ab, wusch zweimal mit je 5 ml 2n Salzsäure und 10 ml Aceton nach und löste den Nutschenrückstand in 0,1 l 70 Prozent., wäßrigem Alkohol, kochte die Lösung mit einer Spatelspitze Kohlepulver kurz auf, filtrierte die Lösung und versetzte das klare Filtrat mit 10 ml konz. Salzsäure. Das nach dem Erkalten ausgefallene, gelbe Produkt nutschte man ab und trocknete es zuerst 24 Stdn. i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid bei 20° und dann in der Trockenpistole bei 90°. Man erhielt 1,5 g (73,1 % d. Th.) XXVIIIb als gelbes Pulver, das bis 360° sich nicht zersetzte oder schmolz. Es löste sich in Wasser bei 20° zu etwa 0,1 %.

16,3 mg Substanz: 0,765 ml n/10 HClO₄ in Dioxan, F = 0,831

63,2 mg Substanz: 2,51 ml n/10 AgNO₃, F = 0,973

C₂₄H₂₄Cl₂N₈O (511,43) Ber.: Äquivalentgewicht = 255,7 Cl = 13,8 %
Gef.: Äquivalentgewicht = 256,4 Cl = 13,7 %

Herstellung der Base:

0,6 g (1,2 mMol) XXVIIIb wurden in 25 ml einer auf 80° erwärmten Mischung von Äthanol / Wasser, 1 + 1, gelöst. Durch Zugabe von 5 ml konz. Ammoniaklösung fällte man die Base aus, die abgenutscht und bei 100° getrocknet wurde. Man erhielt 0,5 g (95,3 % d. Th.) hellockerfarbendes Pulver vom Schmp. 302-305° unter Zersetzung. Das Dünnschichtchromatogramm mit Methanol / Diäthylamin, 97 + 3, als Fließmittel zeigte im langwelligen UV-Licht einen blaugrün fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,6, der nach Besprühen mit Natrium-Fluoresceinlösung sich rötlich anfärbte.

17,1 mg Substanz: 0,797 ml n/10 HClO₄ in Dioxan, F = 0,973

C₂₄H₂₂N₈O (438,54) Ber. Äquivalentgewicht : 219,2
Gef. Äquivalentgewicht : 220,5

5- [(2''-Amino-3'', 4''-dimethyl-pyrimidylium-(6''))-amino] -2-
[4'-(2''-amino-3'', 4''-dimethyl-pyrimidylium-(6''))-amino-phenyl]-
benzo [b] furan-dijodid (XXVIIIc, X = J).

0,45 g (2 mMol) XXVIIIa ⁴²⁾ und 2,3 g (8 mMol) 4-Chlor-2-amino-1,6-dimethyl-pyrimidinium-jodid ¹⁵⁾ wurden in 60 ml Wasser 24 Stdn. auf einem mit einem Thermostaten versehenen Infrabad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei der Ansatz stets trüb blieb. Die gelbe Suspension wurde heiß abgenutscht und der Rückstand dreimal mit je 10 ml Wasser sowie dreimal mit je 10 ml Aceton ausgewaschen und im Trockenschrank bei 100° getrocknet. Anschließend wurde das Reaktionsprodukt 24 Stdn. lang i. Vak. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid in der Trockenpistole bei etwa 90° gehalten. Man gewann 1,3 g (90,2 % d. Th.) Dijodid, XXVIIIc, X = J, als gelbes Pulver, das bis 360° nicht schmolz.

$C_{26}H_{28}J_2N_8O$ (722,38) Ber.: Äquivalentgewicht = 361,2 J = 35,1 %
Gef.: Äquivalentgewicht = 356,6 J = 34,5 %

Herstellung des Dichlorids (XXVIIIc, X = Cl)

1,1 g (1,52 mMol) Dijodid XXVIIIc, X = J, löste man in einer auf 80° erwärmten Mischung von 0,25 l Wasser und 40 ml Eisessig. Die gelbe Lösung wurde filtriert und das wieder auf 80° erhitzte Filtrat mit 40 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach eintägigem Stehen bei Raumtemperatur wurde der gelbe Niederschlag abgenutscht, zweimal mit je 5 ml Wasser und dreimal mit je 10 ml Aceton gewaschen. Die im Trockenschrank bei 90° getrocknete Substanz wurde zur Entfernung der letzten Reste Chlorwasserstoff und Wasser 24 Stdn. lang i. Vak. in der Trockenpistole bei 90° über Phosphor (V)-

oxid und Kaliumhydroxid gehalten. Man erhielt 0,6 g Dichlorid als gelbgrünstichiges Pulver, das nach Sintern ab etwa 307° um 310-314° unter Zersetzung schmolz und sich in Wasser bei Raumtemperatur zu etwa 1,2 % löste.

- 1) 24,9 mg Substanz: 1,055 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,864$
2) 13,6 mg Substanz: 0,58 ml n/10 HClO_4 in Dioxan, $F = 0,864$
63,1 mg Substanz: 2,15 ml n/10 AgNO_3 , $F = 1,0795$

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}$ (539,47) Ber.: Äquivalentgew. = 269,7 Cl = 13,1 %
Gef.: Äquivalentgew. 1) = 273,1 Cl = 13,0 %
2) = 271,4

Literaturverzeichnis

- 1) K. S c h e r n, Zentralbl. f. Bakt., I, Orig., 96, 356 (1925);
Arb. aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt 38, 338 (1911);
ref. unter 4).
- 2) K. S c h e r n und Artagaveyta - Allende,
Z. Immunforschg. 89, 21 und 484 (1936); ref. unter 4).
- 3) N. v. J a n c s o und H. v. J a n c s o, Z. Immunforschg.
86, 1 (1935); ref. unter 4).
- 4) M. O e s t e r l i n, Chemotherapie, F. Vieweg Vlg.,
Braunschweig 1939.
- 5) G.M. F i n d l a y, Recent Advances in Chemotherapy, Vol. I,
3rd Ed., J.u.A. Churchill Ltd., London 1950.
- 6) L.P. W a l l s, The Chemotherapy of Trypanosomiasis,
in Progress in Medicinal Chemistry, Vol. III, 52,
Butterworth & Co., Ltd., London 1963.
- 7) A. B u r g e r, Medicinal Chemistry 997, 2. Aufl.,
Interscience Publishers, Inc., New York 1960.
- 8) R.J. S c h n i t z e r und F. H a w k i n g, Experimental
Chemotherapy, Vol. I, Academic Press, New York - London 1963.
- 9) R.L. S h r i n e r und F.W. N e u m a n n,
Chem. Reviews 35, 351 (1944).
- 10) May & Baker Ltd., A.J. E w i n s und J.N. A s h l e y,
Brit. Pat. 510097 (1939); ref. C.A. 34, 4079³ (1940).
- 11) J.N. A s h l e y, H.J. B a r b e r, A.J. E w i n s,
G. N e w b e r y und A.D.H. S e l f,
J. chem. Soc. (London) 1942, 103.

- 12) H. Jensch, Arzneimittel-Forsch. 5, 634 (1955).
- 13) H. Jensch, D.B.P. 878651; ref. C. 54, 1544 (1954).
U.S. Pat. 2673197; ref. C.A. 49, 6303 g (1955).
- 14) T.I. Watkins und G. Woolfe, Nature (London) 169, 506 (1952).
- 15) A.D. Ainley, F.H.S. Curd, W. Hepworth, A.G. Murray und C.H. Vasey,
J.chem.Soc. (London) 1953, 59.
P.A. Barret, F.H.S. Curd und W. Hepworth,
J.chem.Soc. (London) 1953, 50.
- 16) F.H.S. Curd und D.G. Davey, Nature (London) 163, 89 (1949).
- 17) T.I. Watkins und G. Woolfe, Nature (London) 178, 368 und 727 (1956).
- 18) S.S. Berg, L. Bretherick, K. Washbourn und W.R. Wragg, J.chem.Soc. (London) 1963, 4617.
- 19) S.S. Berg, J.chem.Soc. (London) 1963, 3635.
- 20) S. Bance, H.J. Barber und A.M. Woolman, J.chem.Soc. (London) 1943, 1.
- 21) A.J. Henry, Nature (London) 152, 690 (1943).
- 22) J.D. Bower, F.F. Stephens und D.G. Wibberley, J.chem.Soc. (London) 1950, 3336.
- 23) May & Baker Ltd., H.J. Barber, U.S. Pat. 2375740; ref. C.A. 39, 3543 (1945).
- 24) R. Wien, Brit. J. Pharmacol. 1, 65 (1946);
ref. unter 5).

- 25) E. H i e k e, Laborjournal 1962.
O. D a n n, Vortrag auf dem Jahreskongress 1966 der A.P.V.;
ref. Dtsch. Apotheker-Ztg. 106, 1387 (1966).
O. D a n n, Belg.Pat. 659379; ref. C.A. 64, 3486 d (1966).
- 26) H. H a h n, Diss. Erlangen 1965.
- 27) H.H. M i s e r r e, Diss. Erlangen 1966.
- 28) P. G a i l l i o t und J. B a g e t, Fr.Pat. 1212070;
ref. C.A. 55, 16487 f (1961).
- 29) A. P i n n e r, Die Imidoäther und ihre Derivate,
Oppenheim Vlg., Berlin 1892.
- 30) L.J. B e l l a m y, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution,
Vlg. D.Steinkopff, Darmstadt 1955.
- 31) J.S. M o f f a l t, J.chem.Soc. (London) 1951, 625.
- 32) U l l m a n n s Encyclopädie der technischen Chemie 12, 763 (1960).
- 32a) L. F r i e d m a n n und H. S h e c h t e r,
J.org.Chem. 26, 2522 (1961).
- 33) H. S i n g h und J. Ch. V e r m a, J. Indian.chem.Soc.
40, 31 (1963); ref. C.A. 59, 3853 g (1963).
- 34) H o u b e n - W e y l, Methoden der org. Chemie V/4, 442,
4.Aufl., G. Thieme Vlg., Stuttgart 1960.
- 35) O r g a n i k u m, 498, 4.Aufl.,
VEB Deutscher Vlg. der Wissenschaften, Berlin 1964.
- 36) H. S t o r k, Diss. Erlangen 1961.
- 37) K.B.L. M a t h u r und H.S. M e h r a,
J.chem.Soc. (London) 1960, 1954.

- 38) S. Kawai, T. Nakamura und N. Sugiyama,
Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1146 (1939).
- 39) O. Dann und M. Kokorudz,
Ber. dtsch. chem. Ges. 91, 172 (1958).
- 40) J.N. Chatterjea und S.K. Roy, J. Indian chem. Soc.
34, 98 (1957); ref. C.A. 51, 16445 f (1957).
- 41) O. Dann, J. Lang und H. Vohl,
Liebigs Ann. Chem. 631, 116 (1960).
- 42) E. Hieke, Diss. Erlangen 1961.
- 43) Houben - Weyl, Methoden der org. Chemie X/3, 699,
4. Aufl., G. Thieme Vlg., Stuttgart 1965.
- 44) G. Lürding, Diss. Erlangen 1968.
- 45) E. Schraufstätter und S. Deutsch,
Z. Naturforsch. 4b, 276 (1949).
- 46) M. Bisagni, Ng. Ph. Buu-Hoi und R. Royer,
J. chem. Soc. (London) 1955, 3693.
- 47) Huang - Minlon, J. Amer. chem. Soc. 68, 2487 (1946).
- 48) J. Blackwell und W.J. Hickinbottom,
J. chem. Soc. (London) 1961, 1405.
- 49) A. Claus, D.R.P. 96659; ref. C. 1898 II, 158.
- 50) Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 127,
John Wiley & Sons, Inc., New York 1948.
- 51) H. Singh und R.S. Kapil, J. Indian chem. Soc.
37, 695 (1960); ref. C.A. 55, 12382 g (1961).
- 52) R. Stoermer, Liebigs Ann. Chem. 312, 332 (1900).
- 53) A. Burger und A.J. Deinet,
J. Amer. chem. Soc. 67, 566 (1945).

- 54) G. Wittig und U. Schöllkopf,
Chem.Ber. 87, 1318 (1954).
- 55) G. Drehfahl und G. Plötner, Chem.Ber. 94, 907 (1961).
- 56) R. Biebl, Diss. Erlangen 1962.
- 57) Rajeshwar Kurdukar und N.V. Subba Rao,
Proc. Indian Acad. Sci. Sect.A 58 (6), 336 (1963);
ref. C.A. 60, 11972 h (1964).
- 58) J. Attenburrow, A.F.B. Cameron, J.H. Chapman,
R.M. Evans, B.A. Herns, A.B.A. Jansen
und T. Walker, J.chem.Soc. (London) 1952, 1094.
- 59) M. Harfenist, A. Bavley und W.A. Lazier,
J.org.Chem. 19, 1608 (1954).
- 60) R. Kuhn und H.J. Haas, Angew.Chem. 67, 785 (1955).
- 61) W. Baker und G.N. Carruthers,
J.chem.Soc. (London) 1937, 479.
C.H. Träbert, Arch.Pharm. 294, 246 (1961).
- 62) F.G. Bordwell und H.M. Andersen,
J. Amer. chem. Soc. 75, 6019 (1953).
- 63) H. Loewe und J. Urbanietz, D.B.P. 1241832;
ref. C.A. 68, 49639 h (1968).
- 64) S. Gabriel und J. Colman, Ber.dtsch.chem.Ges.
32, 2921 (1899).
- 65) W.R. Wragg, K. Washbourn, K.N. Brown und
J. Hill, Nature (London) 182, 1005 (1958).
- 66) L.J. Lohr, Analyt.Chem. 25, 1117 (1953).
- 67) S. Siggia und L.J. Lohr, Analyt.Chem. 21, 1202 (1949).

- 68) W. H u b e r, Titrationen in nichtwäßrigen Lösungsmitteln,
Akad. Vlgs.-Ges., Frankfurt, 1964.
- 69) Hausvorschrift nach Yü - Tsun Shih, Hua Hsüeh Hsüeh Pao
22, No. 5, 352 (1956); ref. C.A. 54, 20926 (1960).
- 70) E. M e r c k A.G., Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und
Papier-Chromatographie, Darmstadt.
- 71) L. Ch. R a i f o r d und L.K. T a n z e r, J.Org.Chem.
6, 722 (1941). H. W y n b e r g, Chem.Reviews 60, 169 (1960).
- 72) H.H. H o d g s o n und T.A. J e n k i n s o n,
J.chem.Soc. (London) 1927, 3041.
- 73) H. S i n g h und J. Ch. V e r m a, J.Indian chem.Soc.
39, 49 (1962); ref. C.A. 57, 11138 d (1962).
- 74) A.P.T. E a s s o n und F.L. P y m a n,
J.chem.Soc. (London) 1931, 2994.

Lebenslauf

Am 12. April 1940 wurde ich, Gerhard Bergen, als einziges Kind des Kaufmanns Rudolf Bergen und seiner Ehefrau Gerda, geb. Vogel, in Soldau, Kreis Neidenburg in Ostpreußen, geboren. Ab September 1946 besuchte ich nach vorangegangener, kriegsbedingter Übersiedelung die Volksschule in Mannheim, wo ich im Herbst 1950 in das Tulla-Gymnasium eintrat, an dem ich am 21. März 1959 die Reifeprüfung ablegte. Meine zweijährige Lehrzeit als Apothekerpraktikant absolvierte ich vom 1. April 1959 bis zum 31. März 1961 in der Engel-Apotheke in Mannheim. Am 28. März 1961 legte ich in Karlsruhe die pharmazeutische Vorprüfung ab und begann im Sommer-Semester 1961 das Studium der Pharmazie an der Universität Erlangen. Nach der am 13. August 1964 bestandenen pharmazeutischen Staatsprüfung absolvierte ich meine halbjährige Kandidatenzeit in der Brunnen-Apotheke in Mannheim. Vom Mai 1965 an arbeitete ich als studentische Hilfskraft und ab 1. Januar 1966 als wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg; ab 15. August 1966 bin ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

-b

Offsetdruck - Fotodruck
Josef Hogl

8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
